Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charité
in Berlin
(Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. H. Petow)

Zur Frage der Serumtherapie bei Scharlach

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Werner Hoffmann

aus Königsberg i. Pr.

Tag der Promotion: 4. April 1934

278

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht
Referent: Priv. Doz. Dr. Werner W. Siebert
Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck: Rastenburger Zeitung G.m.b.H., Rastenburg

Meiner Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550810_0152

Unter den zahlreichen und interessanten Problemen, die bezüglich der Scharlacherkrankung seit langer Zeit im Vordergrund wissenschaftlicher Erörterungen stehen, nimmt die Frage der serotherapeutischen Behandlung einen breiten Raum ein. Zahlreiche Kliniker des In- und Auslandes haben hierüber ihre Erfahrungen veröffentlicht. Auch zusammenfassende Darstellungen über die zum Teil recht widersprechenden Ergebnisse sind erschienen, z. B. von R. Kraus und Mitarbeitern in einer Monographie (Berlin und Wien 1931). In ihr sind die etwa bis zum Jahre 1928 vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt. In den letzten vier Jahren erschienen weitere zahlreiche Schriften, und es soll im folgenden versucht werden, an Hand der gesamten bisherigen Ergebnisse die Frage nach dem Wert der Serumtherapie weiter zu klären und das eigentliche Indikationsgebiet möglichst scharf zu umgrenzen.

Zuvor ist es nötig, einige Fragen kurz zu erörtern, die in enger Verbindung mit dem serotherapeutischen Vorgehen stehen und in dem ganzen Komplex der Probleme eine wichtige Rolle spielen.

Zur Pathogenese und Immunbiologie des Scharlachs

In den Anschauungen über die Pathogenese des Scharlachs ist ja — besonders seit den Entdeckungen der Amerikaner G. und G. Dick und Dochez — die Lehre von der Streptokokkenätiologie in den Vordergrund gerückt. Die meisten Autoren erkennen heute die wichtigen Beziehungen an, die die hämolytischen Streptokokken zum Scharlach haben. Namentlich sind es drei Punkte, die in dieser Hinsicht hervorzuheben sind: 1.) findet man bei akuten Scharlacherkrankungen fast immer hämolytische Streptokokken im Rachen der Patienten, 2.) ist es möglich, durch Injektion von Kulturfiltraten solcher Streptokokken ein Krankheitsbild zu erzeugen, das fast alle Symptome des Scharlachs aufweist; das auf diese Weise künstlich erzeugte Exanthem läßt sich durch Scharlachrekonvaleszentenserum auslöschen, 3.) kann man durch

Immunisierung von Pferden mit aus Scharlachfällen gewonnenen Streptokokkengiften ein Serum gewinnen, das eine beachtliche therapeutische Wirkung zeigt und imstande ist, das Auslöschphänomen nach Schultz-Charlton hervorzurufen.

Schottmüller[1]) — in Uebereinstimmung mit Friedemann[1]) und anderen Autoren — sieht die toxinbildenden hämolytischen Streptokokken als das eigentliche Virus des Scharlachs an. Nach seiner Ansicht gibt es hierbei alle Uebergänge von lokaler Toxinwirkung zu allgemeiner Erkrankung im Sinne der Sepsis, je nach dem Reaktionsverhältnis zwischen Mensch und Stamm. Brücke zwischen dem lokalen Infekt und der Aussaat ins Blut ist das Lymphabflußgebiet der Tonsillen. Friedemann und Deicher[3]) sehen in dem unkomplizierten Scharlach „eine lokale Erkrankung der Tonsillen mit einer Toxinvergiftung des Organismus" und nehmen an, daß das Exanthem durch die im Blute kreisenden Toxine der hämolytischen Streptokokken erzeugt wird.

Andererseits halten zahlreiche Autoren die Frage noch keineswegs für geklärt, ob der „Streptococcus haemolyticus scarlatinae" wirklich als Erreger dieser Erkrankung anzusprechen ist. Seine Differenzierung von anderen hämolytischen Streptokokken ist bisher nicht gelungen, auch steht es noch nicht eindeutig fest, ob die Streptokokken, die ja in einer ihrer verschiedenen Zustandsformen obligate Bewohner der Schleimhäute sind, tatsächlich echte Toxine bilden. Ebenso muß die Frage dahingestellt bleiben, ob vielleicht die hämolytischen Streptokokken nur als sekundär invadierende und von einem spezifischen, invisiblen Scharlachvirus aktivierte Mikroorganismen zu betrachten sind. Die Untersuchungen, welche die Entdeckung des „eigentlichen Scharlacherregers" zum Ziel haben, werden auch heute noch von einigen Wissenschaftlern fortgeführt.

Wesentlich andere Anschauungen über das Wesen des Scharlachs werden von Selma Meyer, v. Gröer u. a. vertreten. Sie halten diese Erkrankung für eine Ueberempfindlichkeitsreaktion auf Streptokokken, wobei die Sensibilisierung durch wiederholte stumme Infektionen geschieht. Neben der Allergie spielt aber die konstitutionelle Ansprechbarkeit ebenfalls eine Rolle hinsichtlich der Scharlachbereitschaft. v. Szontagh[2]) betont diesen Faktor besonders stark und weist mit Recht nachdrücklich darauf hin, daß mit der Entdeckung „spezifischer Erreger" die schwierigen Probleme der Pathogenese der Infektionskrankheiten noch keineswegs gelöst sind. Auf seine interessante, wenn auch von der herkömmlichen Meinung abweichende Scharlachtheorie näher einzugehen, würde hier jedoch zu weit führen.

Ein im engsten Zusammenhang mit der Lehre von der Streptokokkenätiologie des Scharlachs stehendes Problem ist das des

Dicktests. Die Entdecker selbst haben die Kutanprobe als eine lokale primär-toxische Reaktion gedeutet, deren negativer Ausfall stets die Anwesenheit von Antitoxinen im Blut anzeigen soll. Auch zahlreiche deutsche Forscher, wie Friedemann[1]) u. a., haben sich der Auffassung angeschlossen, daß das Dick-Gift ein durch spezifische Antitoxinbildung genugsam charakterisiertes echtes Toxin darstelle. Andere Autoren (v. Gröer u. a.) halten den Dicktest für eine allergische Reaktion, die erst nach vorausgegangener Sensibilisierung durch Streptokokkeninfekte zustande kommen kann. Dochez[1]) schreibt dem Kulturfiltrat der hämolytischen Streptokokken eine Doppelnatur zu und bezeichnet es als „Toxallergen".

Im allgemeinen scheint ein Parallelismus zu bestehen zwischen dem Ausfall der Dickreaktion und dem Antitoxingehalt des Blutes. Dies ist jedoch nicht immer der Fall, d. h. auch ohne die Anwesenheit von Antitoxin im Blut kommen negative Dickreaktionen vor. Nach den Untersuchungen Zoellers zeigten gewisse Angehörige der gelben Rasse, die eine natürliche Immunität gegen Scharlach besitzen, fast durchweg negative Hautreaktionen, während von 10 Seren nur 2 Antitoxin enthielten. Bei den immunen Indianern war dagegen die Dickprobe häufig positiv (Sherwood). Aehnliche Untersuchungsergebnisse hatte Fischer in den Tropen, wo Scharlach gar nicht oder nur selten beobachtet wird. Auch bei Neugeborenen und Säuglingen der ersten Monate ist der Dicktest gewöhnlich negativ bei fehlendem Antitoxingehalt des Blutes (Friedemann[1])). Das gleiche gilt für einen hohen Prozentsatz von Scharlachfällen während der ersten Tage der Erkrankung.

Im Zusammenhang mit der Vorstellung von der Streptokokkenätiologie des Scharlachs hat man versucht, den Dicktest für die Erkennung der Scharlachempfänglichkeit praktisch auszuwerten. Wenn sich auch gezeigt hat, daß gewisse Uebereinstimmungen bestehen zwischen dem Prozentsatz der positiven Dickreaktion und der Scharlach-Morbidität in den verschiedenen Altersklassen (Friedemann[1]), Hirszfeld), so kann doch im Einzelfall positiver Ausfall der Probe und Empfänglichkeit für eine Scharlachinfektion nicht ohne weiteres gleichgesetzt werden. Umgekehrt garantiert ein negatives Reaktionsergebnis nicht, daß eine Scharlacherkrankung ausbleibt.

Mit dem Serum von Personen, die einen negativen Dicktest aufweisen, — abgesehen von den Scharlachpatienten während der ersten Tage der Erkrankung — kann man fast immer das Auslöschphänomen erzeugen. Die Wirkung dieser von Schultz und Charlton im Jahre 1918 entdeckten Reaktion wird von den meisten Autoren dem Gehalt des Blutes an Antitoxin zugeschrieben. Neuerdings haben Untersuchungen von Baar, Büff und

Székely gezeigt, daß Calciumglukonat „Sandoz“ Scharlachexantheme genau so zum Auslöschen bringt wie Scharlachserum, eine Beobachtung, die vorher auch schon Böttner gemacht hatte. Bei Exanthemen anderer Art fiel das Calcium-Auslöschphänomen negativ aus. Andererseits zeigten die Versuche, daß die Auslöschfähigkeit des Scharlachserums durch dessen Entkalkung mit Natriumoxalat nicht aufgehoben wurde. Diese Feststellungen lassen vermuten, daß bei solchen immunbiologischen Reaktionen immer mehrere Komponenten eine Rolle spielen.

Eine praktisch sehr wichtige Frage ist in letzter Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Es handelte sich darum, ob anstelle der bisher üblichen ca. 6wöchentlichen Isolierung der Scharlachpatienten die Entscheidung über die Entlassungsfähigkeit eines Rekonvaleszenten vom bakteriologischen Befund abhängig zu machen sei. Die Kontrolle sollte zu diesem Zwecke so durchgeführt werden, daß mehrmals in Abständen von 48 Stunden Abstriche von Nasen- und Rachenraum entnommen und auf Blutagarplatten verarbeitet werden sollten. Nach den Erfahrungen Friedemanns[1]) gingen von Patienten, die mit dreimal negativem Befund an hämolytischen Streptokokken entlassen wurden, keine Heimkehrfälle aus. Dieserhalb angestellte Sammelforschungen sowie weitere Untersuchungen — z. B. von Hoppe und Thiele u. a. — ergaben jedoch hiervon abweichende Resultate. Nach den bisherigen Feststellungen ist zu sagen, daß der bakteriologische Befund allein nicht dafür maßgebend sein kann, ob ein Scharlachrekonvaleszent nicht mehr infektiös und entlassungsfähig ist, wichtig ist außerdem eine gründliche klinische Schlußuntersuchung für die Beurteilung der Infektiosität. Es dürfen dabei keinerlei Nachkrankheiten vorhanden sein, u. a. ist der durch lymphangitische Prozesse komplizierte Scharlach in hohem Grade infektionsgefährlich.

Die Entwicklung der Serumtherapie bei Scharlach

Wenn im folgenden nun das eigentliche Thema dieser Arbeit behandelt werden soll, so ist zunächst zu bemerken, daß — bei uns in Deutschland wenigstens — die serotherapeutischen Untersuchungen in eine Zeit fallen, in der die Schwere des Scharlachs bedeutend abgenommen hat. Zwar hat die Zahl der Erkrankungen und damit auch die der Todesfälle in den letzten Jahren eine beträchtliche Zunahme erfahren, wie aus den Mitteilungen Gersbachs für das preußische Staatsgebiet und Krahns für den Freistaat Sachsen hervorgeht, doch ist die Letalität erheblich abgesunken und bewegt sich z. T. sogar unter 1 %, was dem niedrigsten Stand seit 20 Jahren entspricht. Auch sonst ist in Europa, nach den Untersuchungen von Schütz über die Epidemiologie

des Scharlachs, die Krankheit im Zunehmen begriffen, besonders im Osten, auch Spanien ist davon betroffen. Im Vergleich jedoch zu der geringen Letalität in Deutschland findet sich z. B. in Polen eine solche von 9,5 %, in Rumänien von 6,3 %. De Rudder, der sich eingehend mit der Pathomorphose, dem „Genius epidemicus" seuchenhafter Krankheiten befaßte, bemerkt, daß mit dem Leichterwerden des Scharlachs auch die Zahl der sog. Nachkrankheiten, vor allem die Glomerulonephritis erheblich nachgelassen hat. Solche Umstände sind zu berücksichtigen und dürfen nicht bei späterer Betrachtung ohne weiteres als ein Erfolg neuzeitlicher Therapie gebucht werden. So hebt de Rudder auch für die Diphtherie hervor, daß gerade um die Zeit der ersten Versuche mit dem Behringschen Serum, d. h. in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts, das Bild der Krankheit ziemlich plötzlich wechselte. Dadurch wurde die Beurteilung des neuen Mittels sehr erschwert, und wenn man auch die Wirksamkeit des Diphtherieserums heute nicht mehr bestreiten kann, so darf man doch den dem Serum zuzuschreibenden Anteil an der Wandlung im Diphtherieverlauf nicht überschätzen. Auch geht aus der neuesten Literatur ziemlich eindeutig hervor, daß gerade bei den schweren Krankheitsfällen, die in den letzten Jahren leider gehäuft auftreten und an die Diphtherie der Vorserumzeit erinnern, das Serum selbst in höchsten Dosen versagt.

Ueber die geschichtliche Entwicklung der Serumtherapie beim Scharlach ist kurz folgendes zu sagen. Während seit 1897 von Weisbecker und anderen Forschern die Anwendung von Scharlachrekonvaleszentenserum mit z. T. recht gutem Erfolge erprobt und diese Therapie — namentlich durch die Arbeiten von Reiß und Jungmann — mit der Zeit zu einer brauchbaren Methode ausgearbeitet wurde, hatte im Jahre 1895 Marmorek als erster ein durch Streptokokken gewonnenes Serum hergestellt. Versuche von ihm und anderen Autoren, damit die Scharlachkomplikationen, die allein sie als Streptokokkeninfektion ansahen, zu beeinflussen, hatten keinen Erfolg. Einen Fortschritt bedeutet erst das Serum von Moser, der von dem Gedanken ausging, daß die beim Scharlach vorkommenden Streptokokken besondere Eigenschaften haben müßten. Bei der Serumgewinnung legte er daher großen Wert darauf, den zu immunisierenden Pferden lebendige Kulturen der aus dem Blute von Scharlachleichen gezüchteten Streptokokken und auch die toxinreiche Nährflüssigkeit derselben zu injizieren. Moser hatte mit dem so gewonnenen Serum in der Wiener Kinderklinik gute Erfolge gegenüber den toxischen Symptomen des Scharlachs. Da er jedoch nicht die Möglichkeit hatte, die Streptokokken zu identifizieren, ihre Fähigkeit zur Toxinbildung zu prüfen, und auch nicht in der Lage war, das erhaltene Serum auszuwerten, fand er keine all-

gemeine Anerkennung, zumal manche Serien völlig versagten. Erst in neuerer Zeit gelang es durch die Arbeiten amerikanischer Autoren, diese Probleme in befriedigender Weise zu lösen. Während Dick und Dick zur Immunisierung der Pferde nur das toxinhaltige Filtrat der Scharlachstreptokokken-Bouillonkulturen verwandten, legte Dochez[2]) bei den Pferden subkutan ein Agardepot an und beimpfte dieses nach seiner Erstarrung mit lebenden Scharlachstreptokokken. Die meisten Scharlachsera des Handels werden heute durch eine Kombinationsbehandlung der Pferde gewonnen, indem man Kulturfiltrate sowie abgetötete und lebende Kulturen von Scharlachstreptokokken injiziert. Auf diese Weise hofft man, ein Scharlachserum zu erhalten, das außer antitoxischen auch bakterizide Eigenschaften enthält. Die verschiedensten Länder haben in ihren Laboratorien eigene Scharlachsera hergestellt, die wichtigsten deutschen Präparate sind die der Höchster Farbwerke (Scarlaserin), der Behringwerke in Marburg, des sächsischen Serumwerks u. a. Da zur Erzielung einer ausreichenden Wirkung größere Mengen (bis zu 100 ccm) injiziert werden mußten, stellte man auch ein konzentriertes Serum her (Parke-Davis, Behringwerke, Wien), das nur noch die Eiweißfraktion enthält, an welche die antitoxischen Kräfte gebunden gedacht werden. Auf diese Weise konnte die zu injizierende Menge auf 10—30 ccm reduziert werden.

Da diese Sera vorwiegend nur die toxischen Symptome des Scharlachs beeinflussen, bakterizide Kräfte dagegen nicht entfalten, ist auf Veranlassung von Fritz Meyer[2]) von den Höchster Farbwerken ein kombiniertes Serum mit antibakterieller und antitoxischer Quote hergestellt worden, das den Namen „Scarlastreptoserin" erhalten hat und eine Abart des polyvalenten Streptokokkenserums „Streptoserin" darstellt. Endlich hat das sächsische Serumwerk in Dresden ein neuartiges Diphtherie-Scharlachserum hergestellt, das nach dem Bericht von Becker durch Immunisierung von Pferden mit lebender Diphtherie-Scharlachkultur gewonnen wird, unter besonderer Verwendung septischer Diphtherie- und Scharlachstämme neben gleichzeitiger Toxinimmunisierung mit durch Symbiose-Kulturen gewonnenen Diphtherie-Scharlach-Giften. Das Serum, dessen Anwendung u. a. für die Behandlung schwerer Diphtherie und Kombinationen von Diphtherie und Scharlach empfohlen wird, hat den Namen „Symbiose-Serum" erhalten.

Die Prüfung der Scharlachsera auf ihren Antitoxingehalt bereitet bei der Herstellung große Schwierigkeiten. In Deutschland wird diese am Menschen vorgenommen, und zwar wird in der sog. Absättigungsmethode die Zahl der Hauttestdosen eines Standardtoxins ermittelt, die durch 1 ccm des zu prüfenden Serums neutralisiert werden. Da jedoch die Empfindlichkeit der

menschlichen Haut den Toxinen gegenüber sehr verschieden ist, ist die Genauigkeit der Methode keine große. Amerikanische Autoren haben die Toxin-Standardisierung an weißen Ziegen versucht, was bei einer Nachprüfung in Höchst auch keine sicheren Resultate ergab (W e n d t). Eine weitere Möglichkeit der Serumauswertung ist in der Heranziehung des Auslöschphänomens gegeben. Hierbei wird die Grenzverdünnung des zu prüfenden Serums festgestellt, die bei intrakutaner Injektion noch eine deutliche Abblassung des frischen Scharlachexanthems erzeugt. Auch diese Methode ist ungenau, und es muß daher mit Schwankungen in der klinischen Wirkung der einzelnen Sera gerechnet werden.

Ueber die Wirkungsweise der Scharlach-Seren

Die Erfahrung, daß ein mittels Scharlachstreptokokken-Kulturfiltrat hergestelltes Serum imstande ist, lokal eine Auslöschung des Scharlachexanthems zu verursachen und allgemein im ersten Stadium der Erkrankung eine Desintoxikation herbeizuführen, hat dazu Veranlassung gegeben, sich auch theoretisch-wissenschaftlich mit der Wirkungsweise eines solchen Serums auseinandersetzen. Im Vordergrund steht dabei die Meinung zahlreicher Autoren (Friedemann[1]), von Bormann[2]) u. a.), daß es sich hierbei um eine spezifische Antitoxinwirkung handele, und namentlich ist es das klinische Bild der therapeutischen Wirksamkeit auf die toxischen Symptome des Scharlachs, welches eine wesentliche Stütze ihrer Ansicht darstellt. Weiterhin glauben sie, dem Serum eine wesentliche bakterizide Wirkung absprechen zu müssen, da es bei schon vorhandenen Komplikationen versagt. Die Tatsache, daß das Scharlachserum zwar das Fieber der ersten Krankheitsperiode günstig beeinflußt, das des zweiten Krankseins dagegen nicht beseitigt, glaubt Friedemann[3]) damit erklärt, daß man beim Scharlach verschiedene Toxine anzunehmen habe, da unter dem Einfluß der in der 3. Woche gebildeten lytischen Antikörper von den noch im Organismus vorhandenen Streptokokken Endotoxin gebildet würde. Dementgegen glaubt M a r k o s, der im übrigen mit der Theorie Friedemanns im wesentlichen übereinstimmt, einen bedeutenden Unterschied zwischen Ekto- und Endotoxinen nicht annehmen zu dürfen, da es gelungen sei, durch Impfung mit abgetöteten Bakterienleibern ohne Toxin und Nährbodenbestandteile die Dickprobe negativ zu machen. Auch hebt er hervor, daß der durch Scharlachserum erzielte Schutz kein antibakterieller und demzufolge mit dem durch das natürliche Ueberstehen der Infektion eintretenden Schutz nicht identisch ist. Vielmehr ist es durchaus wahrscheinlich, daß durch die Anwendung von antitoxischen Seren eine Unterbrechung der langsamen aktiven Immunisierung des Organismus

erfolgt, was u. U. zu unerwünschten Reaktionen auf die im Laufe der Erkrankung aus den Bakterien freiwerdenden Toxine führen kann. Aus diesem Grunde rät Markos, die Anwendung des Serums auf die schweren Fälle zu beschränken, bei denen durch die in starkem Maße vorhandene Toxikose ein großes Gefahrenmoment gegeben ist. Diese Anschauung steht im Gegensatz zu Deicher, der in seiner Arbeit über „Behandlung und Verhütung von Masern, Scharlach und Diphtherie" die Meinung vertrat: „Es liegt kein Grund vor, beim Scharlach die Indikation der Serumbehandlung anders zu stellen als bei der Diphtherie, bei der die Unterlassung der Serumbehandlung als ein Kunstfehler gilt, obwohl die Wirksamkeit des Diphtherieserums, wie besonders die Erfahrungen der letzten Jahre gezeigt haben, nicht so sichergestellt ist wie die des Scharlachserums" (Beihefte zur „Medizinischen Klinik", 1928, Heft 7, S. 171). Während v. Bormann[2]) sich von der strengen Spezifität des Scharlachserums u. a. dadurch überzeugen konnte, daß er bei mehreren, mit normalem Pferdeserum behandelten Fällen trotz hoher Dosen Wirkungslosigkeit erzielte, hat F r e u n d eine entgiftende Wirkung auch nach Applikation von normalem Pferdeserum oder auch Diphtherie-Heilserum beobachtet. Auch F a l k e n h e i m vermutet nach seinen Erfahrungen während der Königsberger Scharlachepidemie 1927/28 aus der Analyse der Fieberkurven, daß bei der Serumwirkung auch eine starke unspezifische Komponente eine Rolle spielen könnte. Bei entsprechenden Versuchen mit intramuskulärer Injektion von Novoprotin bei einigen frischen Scharlachfällen ließ sich auch „mit der gleichen, im voraus nicht zu beurteilenden Ungleichmäßigkeit die initiale Serumwirkung auf Temperatur und Allgemeinbefinden reproduzieren".

Im allgemeinen jedoch läßt sich wohl nach den zahlreichen Behandlungsergebnissen der verschiedensten Autoren nicht daran zweifeln, daß wir es bei der erfolgreichen Scharlachserumwirkung in erster Linie mit einer spezifischen Komponente zu tun haben. Im Gegenteil hat es den Anschein, als ob der unspezifische Anteil, der im Sinne einer Proteinkörperreiztherapie wirken könnte, wenigstens bei den septischen Fällen einen schädlichen Faktor darstellte, was ja auch den Erfahrungen bei akuten metastatisch-septischen Erkrankungen anderer Provenienz entsprechen würde. Die parenterale Einführung artfremden Eiweißes ist namentlich beim Kinde eine keineswegs harmlose Angelegenheit, die nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen sollte. Damit ist natürlich gar nichts gesagt gegen eine Serumanwendung in schweren toxischen Fällen, wie sie noch genauer zu charakterisieren sein werden. Und wenn es gelang, bei fast moribunden Patienten, die in gänzlich hoffnungslosem Zustande darniederlagen, durch eine solche Therapie einen völligen Umschwung zu

erzielen und die Kranken auf diese Weise am Leben zu erhalten, so ist das ein großer und durchaus zu beachtender Erfolg.

Die „zweifellose und geradezu verblüffende Wirkung" des Scharlachserums am Krankenbett schreibt v. Gröer nicht einem Antitoxin zu. Er stellt eine Arbeitshypothese auf, nach welcher dieses Serum als spezifisch ergotrop wirkend zu denken wäre, indem — etwa durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion — eine Umstimmung im Organismus hervorgerufen und dadurch in erster Linie die Entzündungsbereitschaft beeinflußt würde. Wolff-Eisner betont, daß er eine so schnelle Wirkung, wie sie beim Scharlachserum zu beobachten ist, bei anderen antitoxischen Seren nicht beobachten konnte, und daß er insbesondere eine Wirkung gegenüber Organen und der Haut nicht gesehen habe, wenn das Toxin in den Organen bereits fixiert war. Seiner Meinung nach handelt es sich bei der Scharlachserumwirkung um „etwas Neues und vollkommen Unbekanntes, für welches uns noch alles Material für Analogieschlüsse fehlt". Zugleich wird mit Recht die Frage aufgeworfen, ob es nicht doch eine Bedeutung hat, daß der Organismus das Antitoxin im Verlauf der Erkrankung aus eigener Kraft bildet, und ob nicht der künstlichen, passiven Zuführung desselben gewisse Bedenken entgegenstehen. Wenn die Scharlachimmunität ihrem Wesen nach eine rein toxische ist — diese Anschauung wird von Friedemann[1]) vertreten — so ist die Fragestellung berechtigt, ob etwa die Anwendung antitoxischen Serums zu einer Aufhebung der Scharlachimmunität bzw. zu einer Verkürzung ihrer Dauer führen könne. Diese Frage kann naturgemäß heute noch nicht beantwortet werden. Gabriel und Zischinsky, die die Fälle von „zweitem Scharlach" in einer besonderen Arbeit untersucht haben, verstehen hierunter „die Wiederholung des klinischen Bildes eines Scharlachs in der Zeit der Rekonvaleszenz nach typischem Scharlach". In der Mehrzahl der Fälle halten sie den „zweiten Scharlach" für eine Neuinfektion, deren Verlauf meist komplikationsreicher als der der ersten ist. Die Untersuchungen, die über 20 000 Scharlachfälle erfaßten und in 1,9 % Fälle von zweitem Scharlach ergaben, standen zwar nicht in Beziehung zur Serumbehandlung, doch konnte andererseits festgestellt werden, daß diese keinen Schutz vor nochmaliger Erkrankung gewährt. Wichtig ist, daß unter den disponierenden Momenten für den zweiten Scharlach neben Brandwunden, Masern, Varicellen, dem sog. „zweiten Kranksein" auch die Serumkrankheit genannt wird. Die Verfasser kommen zu dem Schluß, daß eine sichere Immunität durch Ueberstehen eines Scharlachs nicht erworben wird. Man wird diese Untersuchungsergebnisse berücksichtigen müssen, wenn man nicht bei der Erforschung der oben angeschnittenen Frage in den Fehler verfallen will, ein gehäuftes Auftreten von

zweimaliger Erkrankung — mehr als die Hälfte der beobachteten Fälle von „zweitem Scharlach" drängt sich bei einer Gesamtzeit von 1911 bis 1929 auf die drei letzten Jahre zusammen — ohne weiteres der Serumbehandlung zur Last zu legen.

Die Altersdurchschnittskurve des zweiten Scharlachs entspricht im allgemeinen der für die erste Erkrankung ermittelten, nur erfolgt der Anstieg steiler. Während bei der ersten Kurve die Hauptmasse der Scharlacherkrankung in das 2.—7. Lebensjahr fällt und dann ein fast ständiger Abfall erfolgt, wird bei der zweiten der Höhepunkt beim 3. Lebensjahr erreicht. Das gleichmäßige Absinken der Kurve nach dieser Zeit wird nur von einem kleinen Anstieg im 7. Jahr unterbrochen. Diese Erhebungen sind nicht unwichtig; denn sie können vielleicht auch bezüglich der Serumtherapie einmal die Grundlage dafür abgeben, daß man bei der Anwendung eines so differenten Mittels u. U. eine gewisse Vorsicht walten zu lassen hat in Lebensaltern, in denen z. T. erkannte, z. T. unerkannte Umwandlungen im Organismus vor sich gehen. Da auch Todesfälle vorgekommen sind, die z. T. mit Sicherheit durch den zweiten Scharlach bedingt sind, wird man z. B. eine Serumkrankheit, die ja nach dem Gesagten mit zu den für eine nochmalige Erkrankung disponierenden Momenten gehört, in den kritischen Phasen der kindlichen Entwicklung ernster zu betrachten haben als sonst. Ueberhaupt wäre es wünschenswert, wenn bei den weiteren Versuchen mit dem Scharlachserum mehr darauf geachtet würde, wie sich die einzelnen Altersstufen hinsichtlich des therapeutischen Erfolges verhalten. Das geht aus den bisher veröffentlichten Berichten noch zu wenig hervor. Interessant ist in diesem Zusammenhang die von Ascher angeführte Tatsache, daß beim Scharlach eine merkwürdige Abwanderung der Erkrankungen aus dem Kindesalter in das der Erwachsenen und besonders beim weiblichen Geschlecht festzustellen ist.

Zu erwähnen ist vielleicht noch aus der Arbeit von Gabriel und Zischinsky, daß bei 22 Fällen von unzweifelhaft zweimaligem Scharlach ein küzerer oder längerer Zeitraum zwischen der Entlassung nach Heilung der ersten Erkrankung und Auftreten des zweiten Scharlachs lag. Der kürzeste Zwischenraum betrug hierbei $1^1/_2$ Monate, der längste $6^1/_2$ Jahre.

Zu der Frage „Serumbehandlung und Immunität" gibt auch Brown einen Beitrag. Er fand bei 83 Patienten, die vor 5 Jahren Scharlach ohne Serumbehandlung durchgemacht hatten, durchweg einen negativen Dicktest, während bei 76 Fällen, die vor 9 Monaten wegen Scharlach mit Seruminjektionen behandelt waren, 8 mal die Reaktion positiv ausfiel. Abgesehen davon, daß diese Ergebnisse natürlich noch nichts Entscheidendes aussagen können, muß es auch dahingestellt bleiben, ob die positive Dick-

probe einem Mangel an Immunität gegen Scharlach gleichzusetzen ist. Immerhin hält es der genannte Autor für möglich, daß unter der Serumbehandlung zweimaliger Scharlach häufiger wird, und erwähnt weiterhin die Tatsache, daß das einzige Kind mit einer zweiten Erkrankung unter den beobachteten Fällen 4 Monate vorher wegen leichten Scharlachs mit Serum behandelt worden war.

Kurz zu erörtern wäre noch die Wirkungsweise des kombinierten Scharlachserums Höchst (Scarlastreptoserin), das neben der antitoxischen auch eine bakterizide Komponente enthält. Damit müßte es möglich sein, auch die Komplikationen der Scharlacherkrankung günstig zu beeinflussen, was von Fritz Meyer[3]) und Finkelstein auch bestätigt wurde, während Schottmüller[2]) enttäuscht war. Neuere Ergebnisse werden weiter unten noch zu behandeln sein. Meyer selbst hob seiner Zeit die nützliche Verwendung des neuen Serums zu jedem Zeitpunkt der Krankheit hervor und empfahl, alle Fälle damit zu behandeln, um die üblen Nachkrankheiten, die man häufig auch bei zunächst leicht verlaufenden Fällen beobachten könne, vollständig zum Verschwinden zu bringen. Er hielt es u. U. für ratsam, im Beginn der Erkrankung zunächst rein antitoxisches Serum und erst nach 5 Tagen das antitoxisch-antibakterielle Serum zu verwenden. Die Injektion sollte subkutan oder — in den schwersten Fällen — intravenös erfolgen, und zwar in Mengen von 50—100 ccm.

Ergebnisse der Serumbehandlung

Wenn im folgenden der Versuch gemacht werden soll, die Ergebnisse der Serumtherapie, wie sie in der Literatur der letzten 3 bis 4 Jahre niedergelegt sind, zusammenfassend darzustellen, so muß auf einige Schwierigkeiten hingewiesen werden, die man sich bei der Durcharbeitung einer solchen Uebersicht zu vergegenwärtigen hat.

Friedemann[1]) erkannte seiner Zeit an, daß eine statistische Erfassung der Heilwirkung des Scharlachserums nur bei einem Vergleich behandelter und unbehandelter Fälle im gleichen Zeitraum möglich sei, hielt aber eine solche angesichts der offensichtlich überraschend guten Wirkung des Serums nicht für nötig und auch in gewisser Hinsicht für ein gefährliches Experiment, weil dabei auch schwere Fälle z. T. unbehandelt gelassen werden müßten. Diese vergleichenden Untersuchungen sind denn auch bei weitem nicht von allen Therapeuten durchgeführt worden, womit natürlich die Gefahr gegeben ist, daß die Beurteilung des Behandlungserfolges eine starke subjektive Note trägt. Dazu kommt die Verschiedenheit der Epidemieen, ferner die Eigenart der Scharlacherkrankung selbst, bei der es in einzelnen Fällen auch spontan zu einer überraschenden Besserung kommen kann

u. s. f. So weist Stoltenberg darauf hin, daß er bei anfangs toxisch erscheinenden Fällen mit ausgesprochen cerebralen Symptomen auch ohne Serum kritische Entfieberung gesehen habe, und daß die betreffenden Patienten nach wenigen Stunden einen so gebesserten und entgifteten Eindruck machten, wie es sonst nur in der Gruppe der am besten beeinflußten Serumfälle zu beobachten gewesen wäre.

Ein weiteres Manko der literarischen Erfassung therapeutischer Ergebnisse sind die Schwierigkeiten, die sich für die Klassifizierung der einzelnen Scharlachformen ergeben. Die Begriffe „schwerer Scharlach", „mittelschwere Fälle" usw. sind z. T. willkürlich gewählt und ohne nähere Begründung gebraucht, was darunter zu verstehen sei. Auch fehlt mitunter sogar die Angabe, welches Serum verwandt wurde, bzw. in welchen Dosen und zu welcher Zeit — vom Krankheitsbeginn an gerechnet — es injiziert wurde.

Immerhin soll versucht werden, folgende Fragen zu beantworten:

1.) Wie wirken die einzelnen Serumarten auf die verschiedenen Formen der Scharlacherkrankung?

2.) Wie steht es insbesondere mit der Beeinflussung der Komplikationen?

3.) In welcher Dosierung und zu welchem Zeitpunkt sollen die Injektionen vorgenommen werden?

4.) In welchem Maße treten Nebenerscheinungen bei der Serum-Behandlung zutage? (Serumkrankheit).

Der letzte Punkt soll in einem besonderen zusammenfassenden Abschnitt am Schlusse dieses Kapitels behandelt werden.

I. Die Behandlung mit Rekonvaleszentenserum

Indikation waren vor allem die schweren, rein toxischen Scharlachfälle; die Applikation wurde meist intravenös und vor dem 4. Krankheitstage vorgenommen, und zwar in einer Menge von mindestens 40 ccm für Kinder und 100 ccm für Erwachsene. Der Erfolg war unter diesen Kautelen meist ein recht guter, doch kam es mitunter auch zu kollapsähnlichen Zuständen und Schüttelfrösten nach der Seruminjektion, und sogar Todesfälle wurden beobachtet.

Um diese Zwischenfälle nach Möglichkeit zu vermeiden, wurde von verschiedenen Autoren empfohlen, ein über 3 Monate altes Serum nicht zu verwenden. Als Spender sollten ferner nur solche Personen herangezogen werden, die nicht mit Sch. R. S. vorbehandelt waren, und außerdem sollte die Injektion nur intramuskulär vorgenommen werden.

Im allgemeinen ist wohl zu sagen, daß diese Behandlungsmethode durch die neuen Scharlachsera ziemlich verdrängt wor-

den ist. Der Grund hierfür liegt vor allem in der Schwierigkeit der Beschaffung von Scharlachrekonvaleszentenserum in größeren Mengen und auch in der Umständlichkeit der Prüfung auf seine Unschädlichkeit. Doch gibt es eine Reihe von Autoren, die das Rekonvaleszentenserum dem käuflichen gegenüber für überlegen halten (so Deicher auf dem 41. Kongreß der Dt. Ges. f. inn. Med. in Wiesbaden). Auch Schottmüller[2]) rät bei besonders schweren Fällen und bei Abneigung gegen tierisches Serum zur Blutübertragung von Rekonvaleszenten (1/2 bis 1 Liter), und Pfaundler verwendet ein solches Serum meist in Kombination mit dem Moser-Dickschen antitoxischen Pferdeserum. Die Zahl der in jüngster Zeit erfolgten Veröffentlichungen über Erfahrung mit Sch. R. S. ist nicht groß. Lichtenstein[1]) (Stockholm) berichtet über gute Bewährung desselben in mehr als 700 schweren und mittelschweren Fällen seit dem Jahre 1916. Sekeles hebt den Vorteil der Ungefährlichkeit dieses Behandlungsverfahrens bei intramuskulärer Injektion hervor, insbesondere den der Vermeidung von anaphylaktischen Erscheinungen; ein Nachteil sei allerdings die schwierigere Beschaffung, Seit dem Jahre 1926 wurde es in 60 Fällen angewendet, und zwar wurde bei 47 eine gute Wirkung erzielt. Nur schwere Erkrankungen wurden für diese Behandlung ausgewählt. Komplikationen traten in 16 Fällen auf, gegenüber 27 bei 60 anderen Fällen, die mit den gebräuchlichen antitoxischen Scharlachheilseren behandelt wurden. Ein Versagen auch des Rekonvaleszentenserums zeigte sich z. T. in solchen Fällen, wo schwere Komplikationen das Krankheitsbild beherrschten. Die durchschnittliche Serumdosis betrug 50 bis 60 ccm; nur in einem Fall trat ein Serumexanthem auf.

Sekeles empfiehlt, bei schweren Scharlachfällen vor allem das Rekonvaleszentenserum in Anwendung zu bringen, solange es nicht gelingt, die Wirksamkeit der erhältlichen Heilsera in antitoxischer Hinsicht zu steigern oder sie durch antibakterielle, komplikationsverhindernde Eigenschaften zu verbessern. Seine Anwendung auch bei leichten Fällen hält er für ebenso unnötig wie die der Heilsera. Ein sicherer Einfluß auf die Verhütung von Komplikationen sei weder vom Rekonvaleszentenserum noch von den Heilseren festzustellen.

II. Die Therapie mit antitoxischen Seren und mit Scarlastreptoserin „Höchst“

Das Hauptkontingent der modernen Scharlachbehandlung wird heute von den im Handel befindlichen Heilseren eingenommen, deren verschiedene Präparate weiter oben schon genannt wurden. Mit Rücksicht auf die verschiedene Wirkungsweise auf vorwiegend toxische und auf septische Fälle, auf schwere und leichte

Scharlachformen, empfiehlt es sich zum Zwecke einer übersichtlichen Darstellung der Behandlungsergebnisse, nach Möglichkeit eine gesonderte Eingruppierung vorzunehmen. Auf die sich hierbei ergebenden Schwierigkeiten ist bereits hingewiesen worden. Es soll deshalb zunächst ganz allgemein eine Klassifizierung zugrunde gelegt werden, die etwa der von Escherich und Schick in ihrer Monographie über Scharlach (1912) gegebenen entsprechen würde. Uebergänge kommen natürlich vor, können aber im einzelnen nicht berücksichtigt werden. Eine nähere Charakteristik der schweren toxischen Scharlachform als Hauptindikationsgebiet für die Serumtherapie soll dann in einem besonderen Kapitel gegeben werden.

a) Schwere Scharlachformen von vorwiegend toxischem Charakter.

U. a. hatten Friedemann[1]) und Schottmüller[1]) über große und überraschende Erfolge der Behandlung mit antitoxischem Scharlachserum berichtet, die es besonders bei schweren, z. T. hoffnungslosen toxischen Fällen ermöglichte, in kurzer Zeit eine Wendung zum Besseren, bzw. zur Heilung hervorzurufen. Nach den Angaben Deichers gelang es, die Letalität bei schweren und schwersten Scharlachformen auf 3,5 % herabzudrücken. In der Folgezeit sind nun eine große Anzahl weiterer Erfahrungen auf diesem Gebiet von zahlreichen Autoren veröffentlicht worden.

Ueber 60 vorwiegend schwere, mit dem rein antitoxischen Scharlachstreptokokkenserum Höchst (Scarlaserin) behandelte Fälle berichtet Hartwich. In erster Linie konnte die Temperatur beeinflußt werden, die bei den mittelschweren Fällen kritisch, bei den schweren toxischen Erkrankungen lytisch abfiel. Je früher die Injektion erfolgte, desto geringer war die Durchschnittszahl der Fiebertage; war ein Absinken der Temperatur nicht zu erreichen, so lagen meist bereits eingetretene Komplikationen vor. Eine erstaunliche Wirkung zeigte sich auf die toxischen Symptome, worin der Hauptwert der Serumtherapie zu erblicken ist. Es zeigte sich eine Besserung des Allgemeinbefindens, Schwinden der Benommenheit, Kräftigung des Pulses. Die Exanthemdauer konnte dagegen durch das Serum nicht in so eindrucksvoller Weise beeinflußt werden, auch gelang es nicht, die Weiterausbreitung zu verhindern. Auf den Ablauf der Schuppung übte das Serum ebenfalls keinen Einfluß aus. Die Injektion wurde meist am zweiten Tage des Exanthems intramuskulär vorgenommen, und zwar erhielten Erwachsene 25 ccm, Kinder unter 14 Jahren die Hälfte. Falls keine deutliche Wirkung auf die Temperatur festzustellen war, erfolgte eine Wiederholung der Injektion am folgenden Tage.

Ueber einige Fälle von schwerstem toxischen Scharlach (Scarlatina gravissima fulminans) berichtet v. Bormann[2]). Bei rechtzeitiger Injektion hoher Dosen eines wirksamen Serums gelang es auch hier, eine z. T. schlagartige Besserung zu erzielen. Absolut sicher ist die Wirkung jedoch nicht, wie der Fall eines 25 J. alten Mädchens zeigt, das trotz Injektion von je 25 ccm Serum am 3. und 4. Krankheitstage (die 2. Injektion intravenös) nur eine vorübergehende Entgiftung zeigte. Trotz weiterer Injektion von 25 ccm Serum intravenös am 6. Krankheitstage kam es zum exitus letalis, ohne daß Komplikationen aufgetreten waren. Zwei Fälle erlagen trotz der Seruminjektion einer Pneumonie.

Ueber ebenfalls günstige Erfahrungen bei toxischen Fällen verfügen Onetto (Santiago), Nobécourt und Mitarbeiter, Wadsworth und Mitarbeiter, Todorovitsch (Belgrad), Schubert (Moskau), Welford, Deak, Wylie, Lichtenstein[1]).

Mersol berichtet über gute Erfolge bei den z. T. sehr toxisch verlaufenden Epidemien in Jugoslawien. Es gelang, die Letalität bei den mit Serum behandelten Fällen (117) auf 3,4 % herabzudrücken gegenüber 22,3 % bei den nichtinjizierten (377). Die Dosis betrug 20—25 ccm, in schweren Fällen 40—50 ccm des Behringserums. Bei Injektion in den ersten 2 Tagen nach Beginn des Exanthems zeigte sich nach 6—18 Stunden ein Fallen der Temperatur und Abblassen des Exanthems. Bei späterer Injektion (3—4 Tage nach dem Erscheinen des Exanthems) war die Wirkung des Serums viel schwächer, auch bei größeren Dosen. Andere Stimmen aus Jugoslawien (Mihaljevic, Noetig und Schlesinger) meinen, daß die Serumbehandlung dort keine besonderen Erfolge aufweisen könne.

In Polen wurden ebenfalls größere Behandlungsreihen durchgeführt, wie aus der Veröffentlichung von L. Hirszfeld hervorgeht. Zur Verwendung gelangten in Warschau hergestellte antitoxische Sera. Auch hier konnte man einen günstigen Einfluß auf Allgemeinzustand, Intoxikation und Bewußtseinsstörung feststellen; Temperaturabfall trat nach 24 Stunden ein. Das Exanthem verschwand bei Injektion am ersten Tage in 75 %, bei Injektion am 3. Tage in 36 % der Fälle. Es fiel auf, daß manche sehr schwere, fast moribunde Fälle sich nach der Seruminjektion erholten.

Weniger günstige Eindrücke erhielt Falkenheim bei der Königsberger Scharlachepidemie 1927/28. Er vermag die sehr positiv eingestellten Berichte Schottmüllers, Friedemanns und Deichers nicht zu bestätigen, da die Wirkung des Serums durchaus unsicher war, und zwar ohne einen im Voraus erkennbaren Grund. In der Mehrzahl der Fälle fehlte die beschriebene schlag-

artige Wirkung, und zwar auch bei mittelschweren Erkrankungen. Erfolgte kritische Entfieberung, so war diese nicht endgültig, es erfolgte ein neuer Temperaturanstieg, der oft höher war als im Beginn. Allerdings wurden nicht so große Serumdosen injiziert wie bei den genannten Autoren.

Taneff berichtet über 114 mit Behringserum behandelte Fälle. Seiner Ansicht nach ist das antitoxische Scharlachstreptokokkenserum die wirksamste Waffe, die wir bis heute für die Behandlung schwerer Scharlachfälle haben. Auf die primär-toxischen Symptome zeigte sich meist eine überraschend gute Wirkung. „Es ist erstaunlich zu beobachten, wie schwerkrank eingelieferte Kinder 12—24 Stunden nach der Injektion ruhig im Bett sitzen und zu essen anfangen." Das Exanthem verschwand meist innerhalb der ersten 48 Stunden. Wenn die Injektion erst nach dem 4., 5. Tag erfolgte, war der Einfluß weniger deutlich.

Toyoda, Moriwaki und Mitarbeiter stellten bei 33 Paaren von schwereren Erkrankungsfällen vergleichende Untersuchungen an. Je 1 Pat. jedes Paares wurde mit Serum behandelt (Injektion von 60—100 ccm eines im Krankenhause selbst hergestellten Serums), der andere nicht. Bei den injizierten Fällen betrug die Todesrate 24 %, bei den nichtinjizierten 45 %. Es zeigte sich ein merklicher Einfluß des Serums auf die Erscheinungen der Toxinwirkung. In sämtlichen tödlich verlaufenen Fällen war Sepsis die Ursache des Todes.

Bezüglich der Therapie schwerer toxischer Scharlachfälle mit Scarlastreptoserin läßt sich etwas Einheitliches hinsichtlich der Ergebnisse noch nicht aussagen, vor allem ist die Anzahl der auf diese Weise behandelten Fälle mit schwerer Initialtoxikose noch zu gering. Wolff berichtet, daß er bei einem 2½ jährigen Mädchen, das seit 2 Tagen mit starkem Exanthem, einer Temperatur von 40,9°, stinkendem Belag im Halse und völliger Benommenheit erkrankt war, durch Injektion von 10 ccm Scarlastreptoserin einen ausgezeichneten Heilerfolg erzielte. Am Tage nach der Einspritzung war die Temperatur auf 37° abgesunken, das Exanthem verschwunden, und es zeigte sich beginnende Schuppung.

Zu einem mehr ablehnenden Urteil kommt Reiche, der über 14 schwerere Fälle verfügt. Kleine Kinder erhielten 10, etwas ältere 25, Erwachsene 50 ccm; 3 mal wurden wiederholte Gaben angeschlossen. Die Injektion erfolgte einmal am 1. Krankheitstage, sonst fast immer am 3. oder 4. Tage. Auf die Fieberkurve konnte nur in einem Falle ein Einfluß erzielt werden (Injektion am 3. Tage bei einem Erwachsenen), wo ein prompter Temperaturabfall erfolgte, der jedoch auch hier nicht völlig und von neuen Fiebertagen gefolgt war. Auch auf den klinischen Verlauf der Tonsillitis war ein Einfluß nicht festzustellen. Reiche kommt zu dem Schlußurteil, daß das neue kombinierte Serum nicht an-

nähernd das im primären Effekt leistete, was bei dem rein antitoxischen erlebt werden konnte.

b) Schwere Scharlachformen mit septischen Erscheinungen.

An der Grenze zwischen den vorwiegend toxischen und den gemischt toxisch-septischen Formen des Scharlachs stehen jene Fälle, bei denen sich mehr oder weniger schwere nekrotische Prozesse im Rachen finden, ohne daß es schon zu Komplikationen im eigentlichen Sinne gekommen ist. Einfache Schwellungen der regionären Drüsen, die beim Scharlach außerordentlich häufig angetroffen werden, sind hierunter nicht verstanden. Bei schweren nekrotischen Formen ist die Gefahr eines frühen septischen Prozesses besonders groß, und es wäre außerordentlich wertvoll zu wissen, ob die Serumbehandlung hier imstande ist, bei rechtzeitiger Anwendung u. U. lebensrettend zu wirken. Wenn nun auch außereuropäische Bedingungen nicht ohne weiteres für hiesige Verhältnisse maßgebend sein können, so scheint doch der Bericht Melikians über eine außerordentlich schwere Scharlachepidemie in Täbris (Persien) und deren erfolgreiche Bekämpfung zu weiterer Hoffnung zu berechtigen. So lange es in der Stadt kein Scharlachserum gab, standen die Aerzte schwersten Fällen, wo die Patienten in 12—24 Stunden zugrunde gingen, machtlos gegenüber. Ein Versuch, mehrere Scharlacherkrankungen mit Halserscheinungen proteintherapeutisch mit Diphtherieheilserum zu behandeln, hatte zur Folge, daß fast alle Kinder starben. Es sind dann 20 Fälle mit dem Scharlachheilserum der Behringwerke (Serummenge durchschnittl. 20 ccm) und 30 Fälle mit Symbioseserum des Sächs. Serumwerks (Injektionsmenge 10 ccm) behandelt worden. 16 Fälle davon werden als schwer bezeichnet, und es handelt sich vorwiegend um solche, bei denen Geschwüre im Halse vorhanden waren. Die Wirkung des Serums war überraschend gut. 24—48 Stunden nach der Injektion sank die Temperatur mit starkem Schweißausbruch um $1^{1}/_{2}$ bis 2°, um erst endgültig am 6. oder 7. Tage der Erkrankung zur Norm herunterzugehen. Die bedrohliche Herz- und Gefäßlähmung, die Benommenheit, die Unruhe wurden gebessert oder ganz aufgehoben. Das subjektive Befinden wurde auffällig gut, und auch die Geschwüre im Halse verschwanden. Der Behandlungserfolg war umso prompter, je früher die Einspritzung gemacht wurde. Die Wirkung beim Symbioseserum erschien vielleicht noch eklatanter weil meist eine Dosis von 10 ccm genügte. Als Nachkrankheiten stellten sich meist nur Drüsenschwellungen heraus, während in anderen, anfangs als leicht angesehenen Fällen, bei denen die Seruminjektion erst nach dem 4. Tage der Behandlung erfolgte, die Patienten doch entweder zugrunde gingen oder nur mit

schweren purulenten Otitiden, Nephritiden usw. durchkamen, „wenn auch in ungeheuren Mengen von 60—100 ccm eingespritzt wurde". Wieweit aber tatsächlich Komplikationen durch die Serumbehandlung verhütet werden konnten, läßt sich nicht sagen, da ein Vergleich mit den nicht injizierten Fällen fehlt. Bei beiden Behandlungsreihen war je ein Todesfall zu verzeichnen. Bei dem einen war die Seruminjektion erst am 6. Tage erfolgt, bei dem anderen handelte es sich um ein 9 Monate altes Mädchen mit nur mittelschwerer Erkrankung ohne Geschwüre bei einer Temperatur von 39°. Nach Einspritzung von 10 ccm Symbioseserum am 2. Tage keine Besserung, Unruhe des Kindes, 7 Tage darauf starke Verschlimmerung des Zustandes und am nächsfolgenden Tage exitus letalis.

Man könnte sich hier die Frage vorlegen, ob die Seruminjektion beim Säugling nicht u. Umständen einen schädigenden Faktor darstellt, jedenfalls ist nicht ersichtlich, ob der Tod des Kindes trotz oder wegen des Serums erfolgte.

Wenn wir nun die Frage weiter verfolgen wollen, ob das Serum auch bei den schweren Scharlachfällen mit invasiv-septischer Komponente mit Erfolg verwendet werden kann, so kommen wir damit auf ein Gebiet, auf dem nur gewissenhafteste Prüfung aller so behandelten Fälle eine Klärung herbeiführen kann. Edelmann beschreibt diese septische Gruppe so, daß hier eine schwere Affektion des Rachens (Nekrosen) mit Periadenitis oder Adenophlegmone in den Vordergrund tritt, was evtl. schon früh zu einer Septicopyämie führt. Die Symptome eines Sinkens des Sympathicus-Tonus sind geringer ausgeprägt als bei den toxischen Fällen, bzw. treten später auf. Das Blutbild zeigt eine Leukocytose im Durchschnitt über 30 000, eine Neutrophilie von durchschnittl. 81 % und Linksverschiebung nach Arneth. Eosinophile sind vermindert oder fehlen ganz. Hohe Neutrophilie und niedrige Leukocytose bieten eine schlechte Prognose. Im übrigen zeigt sich ein polymorphes Bild von Komplikationen, und zwar finden sich der Häufigkeit nach: Affektionen des Halslymphknotenapparates, sodann die Otitiden, Pneumonien und Nephritiden.

Man kann es für diese Formen des Scharlachs wohl so aussprechen, daß wir in der antitoxischen Serumtherapie ein zweischneidiges Schwert besitzen, und daß in den Fällen, in denen die septische Komponente die toxische überwiegt, vor allem bei verspäteter Injektion u. U. mehr Schaden als Nutzen gestiftet werden kann. In allen übrigen Fällen ist die Wirkung des antitoxischen Serums so, daß es die toxische Komponente des Initialstadiums behebt, ohne direkt die Komplikationen zu beeinflussen. v. Bormann[2]) glaubt jedoch eine Milderung des Invasionsverlaufes durch rechtzeitige Kupierung der Initialtoxikose gesehen zu

haben. Im Handbuch der experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie, Erg. Bd. 1931, S. 129, sagt er: „Erliegt ein unbehandelter Fulminansfall ausnahmsweise nicht sofort der Toxikose, so geht er unrettbar unter dem Bilde einer schwersten Sepsis, welche sich dem Initialstadium unmittelbar anschließt, verloren. Von den serumbehandelten über das akute Stadium der Toxinvergiftung herübergeretteten Fulminansfällen ging mir dagegen kein einziger durch die septischen Komplikationen verloren."

In gewissem Gegensatz dazu berichtet Chassel über 18 Fälle von ausgesprochener Sepsis, von denen 10 unter chirurgischer Behandlung ausheilten, sodaß er sagt: „Uns erscheint heute die Prognose in den Fällen von Scharlachsepsis, die nicht foudroyant in wenigen Tagen zugrunde gehen, als durchaus nicht ungünstig." Leider ist nur in einem Falle angegeben, ob eine Serumbehandlung vorgenommen wurde. In diesem blieb ein Fieberabfall nach der Injektion aus, was auf eine Otitis media zurückzuführen war. Danach hohe Continua um 40°, sehr schwere nekrotisierende Angina, verschiedene Metastasen, schwerster Allgemeinzustand mit Kreislaufschwäche und Schüttelfrösten. Nach Unterbindung der vena jugularis erfolgte keine Metastase mehr, es kam zu lytischem Fieberabfall und Heilung.

Stoltenberg berichtet u. a. über 2 Sepsisfälle, die am 2. und 3. Tag Injektionen erhalten hatten. Darauf kam es zu kritischer Entfieberung mit deutlicher Besserung des Allgemeinbefindens. Nach neun bzw. fünf fieberfreien Tagen erfolgte plötzlicher Wiederanstieg der Temperatur mit anschliessendem septischen Fieber und Exitus. Sepsisherd war einmal das Endocard, einmal der puerperale Uterus.

Einen interessanten Fall von Scharlach-Angina beschreibt Cavengt. Hier war bei einem 3-jährigen Mädchen in der Annahme phlegmonöser Prozesse trotz Abraten des Verfassers an 3 Stellen inzidiert worden. Es entleerte sich kein Eiter, die klaffenden Wunden bedeckten sich nach 14 Stunden mit schmierigen Belägen. Trotz intensiver Behandlung mit Scharlachserum schritt der ulzeröse Prozeß im Rachen fort, und es erfolgte der Tod an Septikämie.

Auch Taneff bestätigt die Erfahrung, daß septische und ulzeröse Prozesse im Anschluß an die eitrige Angina viel schwerer durch das Serum zu beeinflussen sind als die initialen toxischen Symptome. Trotz großer Serumdosen kommt es manchmal doch zum Exitus. U. a. wird ein Fall beschrieben, wo bei öfters wiederholter Seruminjektion immer weitere Ausbreitung der phlegmonösen Erkrankung des Kopfgebietes erfolgt, und wo dann die Sektion u. a. eine Sinusthrombose, eitrige Meningitis und multiple Lungenabszesse ergab. Vielleicht ist es auch hier nicht

ganz unberechtigt, sich die Frage vorzulegen, ob u. U. in solchen Fällen die Injektion artfremden Eiweißes nicht noch verschlimmernd wirkt im Sinne einer Herabsetzung der Widerstandskraft.

Mihaljevic, Noetig und Schlesinger weisen ebenfalls darauf hin, daß bei den schweren Epidemien in Jugoslawien trotz frühzeitiger Serumbehandlung nicht verhütet werden konnte, daß die Kinder an Sepsis starben. Zu dem gleichen Resultat kommen Toyoda, Moriwaki und Mitarbeiter, und Wylie stellte sogar fest, daß ausgesprochen septische Komplikationen bei den Serumbehandelten häufiger waren als bei den Nichtbehandelten.

Nach dem Vorliegenden ist wohl darüber kein Zweifel, daß die antitoxischen Scharlachsera auf bestehende septische Prozesse keinen günstigen Einfluß auszuüben vermögen und in solchen Fällen nur mit größter Vorsicht anzuwenden sind. Dies gilt besonders für jüngere Kinder bis zum 3., 4. Lebensjahr.

Es bleibt nun noch zu prüfen, ob die Serumbehandlung bei schweren toxischen Fällen imstande ist, die Spätkomplikationen zu vermindern, was nach der Theorie v. Bormanns dadurch möglich wäre, daß durch Behebung der Initialtoxikose die Streptokokken ihrer Angriffswaffen für die Invasion beraubt würden. v. Bormann[2]) selbst konnte eine Verminderung der Komplikationen erzielen, und zwar beobachtete er bei 373 in den ersten 5 Krankheitstagen behandelten Fällen 58,4 % Komplikationen, während bei 92 unbehandelten Fällen 67,4 % kompliziert waren. Im einzelnen war das Ergebnis folgendes:

	Lymphaden.	Nierenaff.	Nephritis	Synovitis	Otitis perf. m.
beh.	41,8 %	20,6 %	4,0 %	8,0 %	19,3 %
unbeh.	50,0 %	22,8 %	9,8 %	7,7 %	18,5 %

Dagegen war bei späterer Anwendung des Serums auch bei den toxischen Fällen eher eine Vermehrung der Komplikationenzahl vorhanden (71,4 % unter den am 5. Krankheitstage injizierten gegenüber 67,4 % unter den unbehandelten). v. Bormann schließt daraus, daß sich durch eine Seruminjektion die Invasion vorbeugen und mildern läßt, nur wenn und so lange die Initialtoxikose besteht; anderenfalls wirkt die Einführung des Serums direkt invasionsfördernd. Bei seinen Versuchen mit unspezifischen oder schwach spezifischen Seren ergab sich ebenfalls eine Steigerung der Komplikationenzahl (88,6 % gegenüber 67,4 % bei den Unbehandelten).

Eine Besonderheit stellt die Mitteilung Franks über 2 Fälle von Frühmetastasen im injizierten Heilserum dar, wo peinliche

Asepsis eine Verunreinigung von außen her ausschließt. Der durch Inzision entleerte Eiter enthielt in Reinkultur hämolytische Streptokokken, was dafür zu sprechen scheint, daß schon im Beginn des Scharlachs Streptokokken ins Blut gelangen, die sich in diesem Fall an dem geschaffenen locus minoris resistentiae ansiedelten. Auch über einige andere seltene Scharlachkomplikationen, z. B. eine Pneumonie und eine Appendicitis mit anschließender Peritonitis und tödlichem Ausgang wird berichtet, die durch Heilserumbehandlung trotz deren guten Anfangserfolgen nicht verhindert werden konnten.

Die Ansichten der übrigen Autoren über die Beeinflussung der Spätkomplikationen durch die antitoxische Serumbehandlung sind verschieden. Die einen möchten diese Frage bejahen (Todorovitsch, Wadsworth, Welford, Deak, Rolleston, Wylie), jedoch ist die Verminderung der Komplikationenzahl unwesentlich. Andere sahen keinen Einfluß durch das Serum (Hirszfeld, Falkenheim, Lichtenstein[1]).) Mersol, der über seine Erfahrungen in Jugoslawien berichtete, glaubt weniger und leichtere Komplikationen bei den frühzeitig injizierten Kranken als bei den nichtinjizierten gesehen zu haben. Jedoch meint er, daß das auch sehr viel von dem Einhalten der Diät und von der allgemeinen Krankenpflege, die in den Dörfern sehr schlecht war, abhing. Einzelne Autoren glauben, daß die Komplikationen durch Serumbehandlung nicht verhindert, jedoch in ihrer Schwere gemildert werden können (Schubert, Taneff).

Ueber „Scarlostreptoserin" liegen in dieser Gruppe von Scharlacherkrankungen zu wenig Erfahrungen vor, als daß ein Urteil erlaubt wäre. Reiche glaubt, daß dieses Serum Komplikationen nicht merkbar verhütete. Wolff berichtet u. a. von einem guten Erfolge bei einem $2^1/_2$ jährigen Kinde, bei dem in der 4. Woche hohes septisches Fieber mit starker, immer mehr zunehmender Schwellung der Halsdrüsen und schlechtem Allgemeinzustand auftrat. Intramuskuläre Injektion von 10 ccm dieses Serums am 10. Tage der Komplikation brachte das Kind am 12. Tage zur Entfieberung, und die Drüsenschwellung war zurückgegangen.

Umfangreichere Untersuchungen liegen für die mittelschweren Formen der Scharlacherkrankungen vor, und wir werden im folgenden u. a. zu untersuchen haben, ob hier die Behandlung mit Scarlastreptoserin gegenüber den rein antitoxischen Seren einen Vorteil bedeutet.

c) Mittelschwerer Scharlach mit und ohne Komplikationen.

Aus einer Arbeit von Königsberger und Mußliner aus dem Kinderkrankenhaus der Stadt Berlin geht hervor, daß bei den in den letzten zwei Jahren mit Serum behandelten mittel-

schweren Scharlachfällen (erhebliche Störung des Allgemeinbefindens, Temperatur über 39°) die Komplikationen in günstiger Weise beeinflußt werden konnten. Es wurden injiziert:

41 Fälle mit Behringserum,
62 „ mit Streptokokkenserum „Höchst',
50 „ mit Scarlastreptoserin.

Die Dosis betrug jedesmal 25 ccm intramuskulär und wurde nötigenfalls nach 24 Stunden wiederholt. 56 Fälle blieben unbehandelt. Es zeigte sich, daß die Komplikationenzahl durch das rein bakterizide und durch das kombinierte Serum sicherer beeinflußt werden konnte als durch das antitoxische Behringserum. Aber auch bei diesem war die Häufigkeit der einzelnen Komplikationen geringer als bei den unbehandelten Fällen. Im einzelnen fällt eine bedeutend kleinere Anzahl von Nephritiden auf, die bei den unbehandelten Fällen in 21,2 %, bei den behandelten in 3,0 bis 7,3 % auftraten. Am sichersten wirkte fast durchweg das Scarlastreptoserin, und zwar auch hinsichtlich einer Beeinflussung der Temperatur, was in einer Tabelle über die durchschnittliche Anzahl der Fiebertage zum Ausdruck kommt. Die Verfasser weisen darauf hin, daß sie zwar keine Gelegenheit hatten, schwerste toxische Fälle mit dem neuen kombinierten Serum zu behandeln, daß jedoch in mittelschweren Fällen mit ausgesprochen toxischen Symptomen die antitoxische Wirkung hinter der des Behringserums nicht zurückstand. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß auch das unspezifische polyvalente Streptokokkenserum Höchst, das ohne Verwendung von Scharlachstreptokokken gewonnen wurde, eine zweifellos antitoxische Wirkung zeigte. Eine Heilwirkung auf bereits bestehende septische Komplikationen ließ sich nicht erweisen.

Eingehend studierte Vergleichuntersuchungen an dem bedeutend größeren Material von 802 Scharlachfällen aus dem Wilhelminenspital in Wien liegen von Gabriel[2]) vor. Schon vorher hatte dieser Autor an 210 serumbehandelten und ebenso vielen nichtinjizierten Fällen die Meinung gewonnen, daß der Serumtherapie nicht der große Wert beizumessen sei, wie er von anderen betont worden war. In dieser Ansicht ist der Verfasser bei der neuen Behandlungsreihe, die eine wesentlich größere Zahl — 401 behandelte und 401 unbehandelte Fälle — umfaßt, noch bestärkt worden. Er betont aber, daß es sich um eine leichte Epidemie handelte, die arm an rein toxischen Fällen war, sodaß er keine große Erfahrung über die angeblich hauptsächlichste Wirkung der Sera, die antitoxische, gewinnen konnte.

Der Uebersichtlichkeit halber und mit Rücksicht auf den Charakter der Epidemie führe ich die Ergebnisse zusammen in der Gruppe des mittelschweren Scharlachs an. Natürlich würde eine

Reihe von Fällen eher in die Gruppe der leichten Erkrankungen einzureihen sein, und einige waren wiederum schwererer Natur. Für die Beurteilung bedeutet dies jedoch keine Einbuße. Die Untersuchungen Gabriels gestatten einen Vergleich der Wirkung von 3 verschiedenen Serumarten. Es wurden behandelt:

mit Scarlastreptoserin (Höchst)	162 Fälle
mit Moser-Dick-Serum (Wien)	157 „
mit Dick-Dochez-Serum (Marburg)	82 „

Die Vergleichsreihen waren groß genug, um im Durchschnitt auf beiden Seiten gleiche Schwere der Erkrankung, gleiche Altersbesetzung usw. gewährleisten zu können, sodaß sich ein einwandfreies Bild ergeben kann.

In der Wirkung auf den Temperaturverlauf war kaum ein Unterschied bei beiden Behandlungsreihen festzustellen, die Durchschnittskurven fallen ziemlich sanft ab, bei den nichtinjizierten von 37,7° auf 37,2°, bei den injizierten von 38,0° auf 37,3°. Bezüglich der Schnelligkeit des Temperaturabfalls schien nur bei den mit Scarlastreptoserin Behandelten eine deutliche, wenn auch geringe Beeinflussung zu erfolgen. An Hand einiger Fälle wird gezeigt, daß auch ohne Serumbehandlung das Fieber in wenigen Stunden „kritisch" absinken kann. Temperaturanstiege unmittelbar nach der Seruminjektion waren ein häufiges Vorkommnis, sodaß geradezu von einem bestimmten Temperaturtypus gesprochen werden konnte: nach der Injektion und vor dem endlichen Temperaturabfall eine mehr oder weniger hohe Temperaturzacke.

In der Dauer des Exanthems bei den beiden Vergleichsreihen ließ sich ein wesentlicher und überzeugender Unterschied ebenfalls nicht feststellen. Sie betrug durchschnittlich 4,9 Tage bei den Kontrollfällen und 4,8 Tage bei den Serumfällen. Am besten schien hier wieder die Wirkung des Scarlastreptoserins, der die des Dick-Dochez-Serums fast gleichkam. Dagegen zeigte sich beim Moser-Dick-Serum eine gleiche, manchmal sogar längere Dauer des Exanthems als bei den nichtinjizierten Fällen.

Besonders interessiert nun die Frage der Komplikationshäufigkeit in beiden Versuchsreihen. Hatte Gabriel[1]) schon bei seinen früheren Behandlungsergebnissen (420 Fälle insgesamt) eine Komplikationshäufigkeit von 60,5 % bei den injizierten gegenüber 71 % bei den nichtinjizierten Fällen ermitteln können, so wies auch diesmal die Serumreihe bis zu einem gewissen Grade ein günstigeres Ergebnis auf. Ein bedeutender Unterschied ist jedoch nicht festzustellen. Dazu muß berücksichtigt werden, daß von 401 serumbehandelten Patienten 46 als einzige Komplikation eine z. T. recht unangenehme Serumkrankheit aufwiesen, die aber in den Vergleichszahlen nicht mit aufgeführt wurde. Das beein-

trächtigt den Erfolg immerhin ziemlich stark. Diese Tatsache unberücksichtigt, ergab sich insgesamt eine Komplikationshäufigkeit von 58,6 % bei den Serumbehandelten gegenüber 65,3 % bei den Unbehandelten, d. h. es zeigte sich ein Unterschied von 6,7 % zu Gunsten der injizierten Fälle. Im einzelnen schnitt hierbei das Scarlastreptoserin am besten ab. Ein Vergleich macht dies klar:

61,7 % Komplikationen beim Moser-Dick-Serum,
60,9 % „ beim Dick-Dochez-Serum,
53,0 % „ bei Scarlastreptoserin.

Bezüglich der wichtigsten Komplikationen im einzelnen ist zu bemerken, daß nichteitrige Gelenkschwellungen auf der Seite der Serumfälle überwogen (26 gegenüber 10 Fällen), was z. T. auch darauf zurückzuführen sein mag, daß gelegentlich ein Rheumatoid als Scharlachkomplikation gewertet wurde, das in Wirklichkeit vielleicht Ausdruck einer Serumkrankheit war. Eitrige Gelenkaffektionen lagen wiederum bei den Kontrollfällen wesentlich höher (1 gegenüber 9 Fällen). Nephritis-Komplikationen waren in beiden Reihen fast gleich häufig, bei den einzelnen Serumarten untereinander am seltensten beim Moser-Dick-Serum. Die häufigsten „Hausinfektionen" (Varicellen, Diphtherie und Morbillen) traten bei den Serumfällen in geringerer Häufigkeit auf als bei der Vergleichsreihe, dies gilt besonders für die Diphtherie.

An dieser Stelle sei auf eine Beobachtung Gabriels[2]) hingewiesen, die eigentlich nicht hierher gehört, aber recht interessant ist. Der Verfasser berichtet über 2 Fälle schwerer und schwerster Diphtherie, in deren Verlauf — genau umgekehrt wie bei den oben erwähnten Fällen — Scharlach auftrat. Eine ungünstige Beeinflussung der Diphtherie durch diese neue Erkrankung war nicht festzustellen, im Gegenteil wurde der Eindruck gewonnen, daß sich mit dem Auftreten des Scharlachs eine Wendung zum Besseren zeigte.

Ferner wäre noch darauf hinzuweisen, daß die Komplikationshäufigkeit, auf die verschiedenen Krankheitswochen aufgeteilt, fast gleich war, sodaß von einem Hinausschieben des Komplikationseintrittes bei den injizierten Fällen nicht gesprochen werden kann. Geordnet nach den einzelnen Lebensaltern war der Prozentsatz der komplizierten Fälle bis zum 4. Jahre bei den serumbehandelten Kindern höher als bei den nichtinjizierten, jedoch sind die Zahlen im ganzen noch zu klein, um daraus endgültige Schlüsse ziehen zu können. Immerhin mag dies ein Anlaß sein zu weiterer Prüfung, ob nicht die Anwendung des Serums in diesem Lebensalter nach Möglichkeit zu beschränken ist. Aus der genannten Uebersicht ist ferner zu entnehmen, daß die Komplikationshäufigkeit bei den nichtinjizierten Kindern etwa vom 8., bei den serumbehandelten vom 6. Jahr ab deutlich ge-

ringer wird. Auch hier läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, wieweit die gewöhnliche Schwankungsbreite eine Rolle spielt.

Auf Grund seiner Erfahrungen rät der Verfasser, jeden schweren oder schwersten Scharlach mit Scarlastreptoserin zu behandeln, die leichteren Fälle aber ohne Serum zu belassen. Es sei zu berücksichtigen, daß ein leichterer Fall erfahrungsgemäß auch ohnehin heile, und daß man es bei dem immer noch zweifelhaften Wert des Serums nicht verantworten könne, jemand der Unbequemlichkeit einer Serumkrankheit bzw. eines anaphylaktischen Schocks auszusetzen. Dieses Urteil müßte seiner Ansicht nach dann anders ausfallen, wenn die von ihm gefundene um 6,7 % geringere Komplikationshäufigkeit sich auch an wesentlich größeren Zahlen fände.

Ueber Erfahrungen mit konz. Behring-Serum verfügt Stoltenberg. 153 schwerere Fälle erhielten in den ersten 4 Krankheitstagen eine Seruminjektion. Ein deutlicher Einfluß auf Temperatur und Allgemeinbefinden zeigte sich in 57 %, nur vorübergehende oder gänzlich fehlende Beeinflussung in 43 % der Fälle. Der schlechtere Heilerfolg erklärt sich hier nicht durch eine an einem späteren Krankheitstage vorgenommene Seruminjektion oder andere Dosierung, auch besteht kein Zusammenhang mit bestimmten Krankheitsformen. Im allgemeinen wurde ein Einfluß auf schon bestehende Komplikationen nicht beobachtet, nur zeigte sich einmal eine auffallende Besserung eines langdauernden Drüsenfiebers nach Seruminjektion in der 4. Woche. Auch im Frühstadium der Erkrankung wurden primäre Rachenerscheinungen, Tonsillarabszesse usw. im allgemeinen nicht beeinflußt. Bei schon vorhandenem Rheumatoid ist Serumbehandlung nach der Erfahrung des Verfassers möglichst zu vermeiden, da die Gelenkerscheinungen nach Seruminjektion stärker und hartnäckiger aufzutreten pflegen. Zahl und Schwere der Nachkrankheiten entsprachen etwa der bei den unbehandelten Fällen, und es verlief die Krankheit nach den ersten Tagen mit ihren toxischen Erscheinungen bei den mit Serum injizierten genau so wie bei den anderen Kranken. Auch Stoltenberg hält daher das eigentliche Feld der Serumtherapie für eng umgrenzt.

Eine holländische Arbeit von Belinfante kommt zu dem Ergebnis, daß die Wirkung der Serumtherapie nicht so überzeugend war, wie es die Berichte ausländischer Forscher erwarten ließen, doch ließ sich ein günstiger Einfluß auf die Temperatur und das Allgemeinbefinden feststellen. Lichtenstein[1]) berichtet über Behandlungsergebnisse in Skandinavien. Seit 1925 wurden 600—700 schwere und mittelschwere Fälle mit antitoxischem Scharlachserum behandelt, und zwar mit der gewöhnlichen Dosis von 10 ccm intravenös. Die Wirkung war in unkomplizierten Fällen sehr gut, auf bestehende Komplikationen

konnte jedoch kein Einfluß erzielt werden, und auch im weiteren Verlauf der Erkrankungen zeigte sich ungefähr die gleiche Komplikationenfrequenz in serumbehandelten wie in unbehandelten Fällen. Auch Jundell und Lönberg betonten auf dem 4. Skandinavischen Pädiatrischen Kongreß in Helsingfors, daß Komplikationen und auch Rezidive durch die Serumbehandlung nicht hintangehalten werden.

Gonzales-Alvarez empfehlen die Anwendung des Dickschen Heilserums nur für die schweren primär-toxischen Fälle, die in Spanien eine Seltenheit sind. Sonst haben sich hygienisch-diätetische Maßnahmen als ausreichend erwiesen. Toomey und Dolch (Cleveland) fanden bei 283 mit antitoxischem Serum behandelten und 60 unbehandelten Scharlachfällen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der toxischen Symptome, der Dauer des Exanthems und der Komplikationen. Auch bei intravenöser Behandlung konnten keine besseren Resultate erzielt werden. Dagegen starben 3 von 40 intravenös behandelten Kranken unter anscheinend anaphylaktischen Symptomen. Ebenso betont Welford, daß das Antitoxin bei schweren Fällen zwar entschieden von Nutzen war, bei mittelschweren und leichten Fällen jedoch gar keine Wirkung zeigte, während die Patienten hier durch die Injektion den Gefahren einer starken Serum-Reaktion ausgesetzt waren.

Von deutschen Forschern teilte noch in jüngster Zeit Kleinschmidt auf Grund seiner Beobachtungen bei einer Scharlachepidemie mit, daß das Scharlachserum den Verlauf leichterer und selbst mittelschwerer Fälle nicht sonderlich beeinflußt.

d) Leichte Scharlachformen.

Die Serumbehandlung der leichten Scharlacherkrankungen nimmt einen verhältnismäßig geringen Raum ein. Mit Ausnahme derjenigen Untersucher, die systematisch jeden zweiten Scharlachfall ohne Rücksicht auf seine Schwere einer Serum-Therapie unterzogen, haben die meisten Autoren nur die schwereren Erkrankungen auf diese Weise behandelt. Wie schon erwähnt, fallen eine Anzahl von Fällen aus den Untersuchungsreihen Gabriels[2]) in die Gruppe der leichten Scharlachformen und wären demgemäß hier aufzuführen. Da jedoch eine Abtrennung dieser Fälle nicht durchführbar und das Behandlungsergebnis für beide Kategorien von Erkrankungen ein einheitliches ist, erübrigt sich eine nochmalige Besprechung. v. Bormann[2]) betonte bezüglich der antitoxischen Serumtherapie dieser leichten Fälle, daß hier in einen beinahe jeglicher toxischen Symptome baren Organismus ein artfremdes Eiweiß eingeführt werde, das direkt invasionsfördernd wirke. In der Tat konnte er an Hand von 147 behandelten und 144 unbehandelten Fällen der „Levissima-Gruppe"

den Nachweis erbringen, daß die Komplikationenzahl durch die Seruminjektion erhöht wurde (66,8 % gegenüber 54,8 %). Besonders fällt dabei eine Vermehrung der Nephritiden auf. Im einzelnen stellte sich das Ergebnis folgendermaßen dar:

	Lymphaden.	Nierenaff.	Nephritis	Synovitis	Otitis perf. m.
beh.	48,9 %	12,2 %	6,1 %	6,1 %	23,8 %
unbeh.	44,4 %	13,9 %	1,4 %	2,8 %	11,8 %

Auf Grund dieser Erfahrungen kam v. Bormann zu dem Urteil, daß bei der Levissima-Gruppe und auch bei den mittelschweren bis schweren Fällen der anderen Gruppen, wo die Toxikose sich im Abklingen befindet, die Injektion antitoxischen Serums kontraindiziert ist.

Ob auch bei den leichten Fällen das neue kombinierte Serum „Scarlastreptoserin" günstiger wirkt, läßt sich wiederum nicht sagen, da die Erfahrungen nicht ausreichen. Baudisch beschrieb 14 Fälle meist leichterer Natur, z. T. aber mit einer Temperatur von über 40°. Nach 25 ccm Serum intramuskulär erfolgte ein meist kritischer Fieberabfall, völlige Entfieberung war in ca. 5 Tagen erreicht. Der Verlauf war leichter und milder als bei Kindern, die nicht gespritzt wurden. Wenn Komplikationen auftraten, so schienen sie leichterer Natur zu sein (z. B. schwache Lymphadenitis colli und leichte Nephritis). In einem Fall kam es trotz Serumbekandlung zu einer Otitis med. supp. perf., die die Heilung erheblich verzögerte. Bei einem 7jährigen Kinde trat 8 Tage nach der Injektion ein starkes Serumexanthem auf. Diese Nebenerscheinungen sollen nun zusammenfassend besprochen werden.

III. Die Nebenwirkungen der Serumtherapie

Schon die amerikanischen Forscher hatten die Erfahrung gemacht, daß die sog. Serumkrankheit bei der modernen Scharlachbehandlung besonders häufig auftrat. Toomey, der die in der Literatur niedergelegten Angaben und Beobachtungen an über 2000 Scharlachfällen aus den Jahren 1922—1926 prüfte, wies hierauf hin mit dem Bemerken, daß die Folgen der Serumkrankheit vielfach schwerer gewesen wären als die des Scharlachs. Demgegenüber glaubte er die Antitoxinwirkung überschätzt, was z. T. auf Kritiklosigkeit in der Beobachtung, z. T. auf relativ gutartigen Verlauf der Scharlachepidemien zurückzuführen sei. Andere ausländische und auch deutsche Autoren beschreiben die

Serumkrankheiten bzw. -exantheme meist als weniger unangenehm ins Gewicht fallend, immerhin ist die Anzahl derselben beträchtlich, und z. T. wird auch hier über schwere Formen berichtet.

So gab Schottmüller[1]) an, daß in 28 % der behandelten Fälle mehr oder weniger schwere Serumkrankheiten auftreten, z. T. mit hohem Fieber und heftigen Gelenkerscheinungen. Dabei war die Dosierung des Serums eine relativ gleiche gewesen. Verschiedentlich folgte sogar dem Ausbruch des Serumexanthems eine Komplikation oder eine Metastase auf dem Fuß. Zölsch sah nach Serumkrankheiten 3 Diphtherieabteilungsinfektionen auftreten. Taneff beobachtete in 47 % der Fälle ein Serumexanthem, und zwar verliefen 17 Fälle ohne Fieber, 21 mit leichtem, 16 mit hohem Fieber. Das Serumexanthem trat vom 2. bis 20. Tage nach der Injektion, gewöhnlich zwischen dem 8. und 11. Tage auf.

v. Bormann[1]) konnte die Erfahrung machen, daß bei den gegen Serum überempfindlichen Scharlachkranken, die auf eine Injektion mit urtikariellen Ausschlägen usw. reagierten, das antitoxische Serum eher invasionsfördernd wirkte, als daß es Komplikationen vorbeugte. Es fanden sich bei 89 serumkrank gewordenen Fällen der toxischen Gruppe 79,8 % Komplikationen gegenüber 51,7 % bei 147 Fällen ohne Serumkrankheit. Entsprechend betrugen die Zahlen der Levissima-Gruppe: 82,6 % bei 46 Fällen gegenüber 59,4 % bei 60 Fällen. Trotzdem betont v. Bormann a. a. O. (Handb. d. exper. Ther. Erg. Bd. S. 132), daß die Serumkrankheit nicht als ein Grund gegen die Serumanwendung ins Feld geführt werden darf. Damit meint er wohl vor allem die schweren toxischen Krankheitsfälle mit ihren großen Gefahren, denen gegenüber etwaige Nebenwirkungen des Serums zurücktreten. Zur Vermeidung eines anaphylaktischen Schocks infolge einer schon früher einmal vorgenommenen Seruminjektion empfiehlt er eine subkutane Vorinjektion von $^1/_2$—1 ccm des Serums eine halbe Stunde vor der Hauptspritze.

Von anderen Autoren beobachtete Serumkrankheiten bzw. -exantheme:

Hartwich in 11 %
Toomey und Dolch in 38$^1/_2$ % (teilweise sehr schwerer Natur)
Hirszfeld in 38 %
Schubert in 17,8 % (schwere Erscheinungen)
Rolleston in 44,8 % der Fälle.

Bemerkenswert ist, daß Mersol bei den z. T. sehr schweren Epidemien in Jugoslawien unter 117 Fällen nur 2 mal eine leichtere Serumkrankheit sah.

Es scheint, als ob das Scarlastreptoserin gegenüber den rein antitoxischen Heilseren auch in diesem Punkte etwas voraus hätte. Bei den Vergleichsuntersuchungen Gabriels[2]) kam es zu einer Serumkrankheit

bei Moser-Dick-Serum in 38,8 %
bei Dick-Dochez-Serum in 21,9 %
bei Scarlastreptoserin in 14,2 % der Fälle.

Allgemein handelte es sich meist um eine einfache Urticaria, die jedoch bei den oft noch nicht entfieberten und noch an ihrem Rachenprozeß leidenden Kranken sehr störend war. In 17 Fällen beobachtete Gabriel eine ausgesprochene Serumkrankheit mit Serumspätexanthem und Gelenkbeteiligung.

Als Behandlung der Serumkrankheit empfiehlt Fritz Meyer[5]), sofort bei Erscheinen des Exanthems 10 ccm einer 10 %igen Calciumbromat-Lösung intravenös zu injizieren. Ergänzt durch subkutane Injektion von Hypophysin, Verordnung von fleischfreier Kost und reichlich Karlsbader Salz soll diese Behandlung schnell zur Heilung führen.

Das Hauptindikationsgebiet der Serumtherapie

Ueberblickt man die Behandlungsergebnisse, wie sie im Vorliegenden geschildert worden sind, und berücksichtigt man die häufigen, z. T. recht unangenehmen Nebenwirkungen einer Seruminjektion, so wird man zu dem Schluß kommen, daß die moderne Serumtherapie des Scharlachs einstweilen doch nicht als das universale, im weitesten Ausmaße anzuwendende Verfahren angesprochen werden kann, als welches es ursprünglich z. T. hingestellt wurde. Man muß auch bedenken, daß Heilsera heute mitunter bei den verschiedensten Krankheiten verwendet werden, sodaß die Vermeidung eines anaphylaktischen Schocks mit allen seinen Gefahren nicht immer mit Sicherheit möglich sein wird. Auch Reinjektionen mit andersartigem Serum (z. B. Rinderserum) schützen nach den Erfahrungen Gabriels[2]) mitunter nicht vor solchen Erscheinungen. Darüber hinaus bedeutet die parenterale Einführung von artfremdem Eiweiß immer einen Eingriff in die Reaktionslage des Organismus, den man — soweit das möglich ist — vermeiden muß, zumal man seine Gesamtauswirkung auf das einzelne Individuum nicht völlig überschauen kann. Wie wiederholte Einführung großer Serummengen die verschiedensten Organsysteme, wie Nerven, Blut und Gefäße, Drüsenapparate in starkem Maße schädigen kann, ist in einer Arbeit von B a l a b a n eingehend studiert worden, und zwar anläßlich einer in Kiew herrschenden starken Epidemie von Cerebrospinalmeningitis, bei der in manchen Fällen nacheinander bis zu 800 ccm Serum injiziert wurden.

Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir als das eigentliche Feld der Serumtherapie des Scharlachs nur die schweren und schwersten Erkrankungen ansehen, bei denen das Krankheitsbild eine deutliche Toxinvergiftung des Organismus zeigt. Das gilt auch für jene gemischten Formen, bei denen zugleich mehr oder weniger starke Nekrosen des Rachens vorhanden sind, ohne daß es schon zu ausgesprochenen Komplikationen gekommen ist; die gewöhnliche Schwellung der angulären Drüsen spielt dabei keine Rolle. Stehen dagegen septische Erscheinungen im Vordergrund, oder befindet sich die Toxikose bereits im Abklingen, so wäre auch hier die Seruminjektion kontraindiziert. Als Grenze zwischen der mittelschweren und schweren Form der Erkrankung kann nach Koltypin ein Vorhandensein früh auftretender Störungen der vegetativen Sphäre, hauptsächlich im Sinne eines frühen Sinkens des Sympathicus-Tonus gelten. Das Bild einer schweren Initialtoxikose zeigt demgemäß außer hoher Temperatur (bis zu 42°), mehrfachem, unstillbarem Erbrechen, Unruhe, Delirium, Besinnungslosigkeit, meningealen Symptomen, Koma eine starke Affektion des vegetativ-endokrinen Apparates in dem oben genannten Sinne.

Als deren Ausdruck kann man beobachten: starke Adynamie, Pupillenverengerung, cyanotisches, bisweilen polymorphfleckiges Exanthem, positives Aschnersches Phänomen, verzögerte, träge Vasomotorenreaktion (oft ein Fehlen der weißen Linie beim Dermographismus), Hauthämorrhagien und — als fast konstantes Symptom — Scleragefäßinjektion. Der Puls ist immer beschleunigt und schwach, arhythmisch, es besteht starke Cyanose, die Extremitäten sind kalt. Die Adrenalinprobe zeigt u. U. eine paradoxe Reaktion. Die Atmung ist häufig beschleunigt bei fehlendem Lungenbefund. Die Rachenveränderungen können bei solchen Fällen bisweilen ganz unbedeutend sein.

Bei diesen akuten, das Leben äußerst bedrohenden Erscheinungen hat das Scharlachserum nach den Erfahrungen der meisten Autoren überraschend gute Resultate gezeitigt und stellt damit wohl die zur Zeit wirksamste Waffe des Arztes gegenüber diesen Fällen dar. Da die Wirkung des Scarlastreptoserin bei diesen schweren Scharlachformen noch nicht genügend erprobt ist, wäre es zu empfehlen, ein bewährtes antitoxisches Serum zu verwenden. Es kommt darauf an, sofort ausreichende Dosen zu verabfolgen und die Injektion intramuskulär so früh wie möglich vorzunehmen. Bei dem konzentrierten Serum der Behringwerke z. B. würde die Dosierung zwischen 10 und 50 ccm schwanken, je nach Lage des Falles und dem Alter des Patienten.

Man könnte nun noch die Frage aufwerfen, ob nicht auch bei mittelschweren Fällen eine Seruminjektion am Platze wäre, zumal das Scarlastreptoserin eine vorbeugende Wirkung auf die Kom-

plikationen zu entfalten scheint. Eine endgültige Antwort auf diese Frage kann nicht gegeben werden, bevor nicht weitere Erfahrungen an größeren Behandlungsreihen gewonnen sind.

*

Neuerdings teilt Werner Schultz mit, daß man der Frage der Behandlung des Scharlachs mit menschlichem Serum wieder nähergetreten sei. Man hat nämlich die Erfahrung gemacht, daß auch solche Scharlachfälle, bei denen das spezifische Pferdeserum versagte, durch Bluttransfusion von einem Scharlachrekonvaleszenten zur Heilung gebracht werden konnten. Auch hier jedoch kann man u. U. erhebliche Nebenerscheinungen nicht mit Sicherheit vermeiden, was offenbar mit der labilen Einstellung besonders hochfiebernder Scharlachkranker zusammenhängt.

Die Tatsache, daß die Applikation größerer Serummengen in der allgemeinen Praxis technischen Schwierigkeiten begegnet, und in einem Drittel der Fälle Serumkrankheiten, häufig sehr intensiver Art, hervorruft, hat Friedemann, Schmerel und Lukas veranlaßt, ein neues Verfahren in der Scharlachserumtherapie einzuschlagen, über das noch kurz berichtet werden soll. Nach vorangehenden Versuchen mit intralumbaler Injektion von 2 bis 5 ccm konzentrierten Scharlachserums — eine Methode, die wieder verlassen wurde — haben sich die genannten Autoren der intravenösen Therapie zugewandt. Bei einer Dosis von nur etwa ein Zehntel der bei intramuskulärer Injektion erforderlichen Menge konnten Exanthem, Temperatur und toxische Symptome sogar rascher beeinflußt werden als bei der früher üblichen Anwendung des Serums. Komplikationen wurden in auffallend geringer Zahl beobachtet und waren leichten Charakters, „doch würden erst weitere Beobachtungen entscheiden können, ob hier wirklich eine Wirkung der intravenösen Injektion vorliegt". An Nebenerscheinungen traten unter 26 Fällen nur 2 ganz leichte urtikarielle Exantheme auf. Bezüglich der raschen Wirkung so kleiner Serummengen (in schweren Fällen 3—5 ccm) wird angenommen, daß bei der intramuskulären Injektion der größte Teil des Antitoxins nicht in die Zirkulation gelangt, sondern lokal gebunden wird. Die intravenöse Injektion darf nur mit karbol- bzw. trikresolfreiem Serum ausgeführt werden, da sonst schwerste Vergiftungserscheinungen die Folge sein können. Sie ist kontraindiziert bei Menschen, die schon einmal Pferdeserum erhalten haben. Wegen der Möglichkeit einer angeborenen Idiosynkrasie wird empfohlen, jeder intravenösen Seruminjektion eine intrakutane Injektion von 1 ccm des Serums vorauszuschicken. Bei Ueberempfindlichkeit tritt dann innerhalb von 10 Minuten eine urtikarielle Rötung auf.

Versuche mit intravenöser Serumtherapie des Scharlachs sind u. a. übrigens schon 1929 in England gemacht worden. So berichteten Banks und Mackenzie über angeblich sehr gute Erfolge. Die Dosis war allerdings höher und schwankte zwischen 10 und 20 ccm. Bei der Gefährlichkeit dieser Methode ist natürlich eine Einführung in die allgemeine Praxis vorläufig noch nicht zu empfehlen.

Für die Ueberlassung dieser Arbeit und die mir freundlichst erteilten Ratschläge möchte ich am Schlusse Herrn Privatdozent Dr. Werner W. Siebert meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis

Die ältere Literatur bis z. Jahre 1928 s. b. R. Kraus „Scharlach“ (Berlin u. Wien 1931)

Ascher: D. m. W. 1929, S. 1429.
Baar, Büff u. Székely. Ztschr. f. Kinderheilk. 1929, Bd. 48, S. 384.
Balaban: Archiv f. Kinderheilk. 1930, Bd. 91, S. 193—202.
Banks: Lancet 1929 I, 1248 (s. Fortschr. d. Med. 1929, S. 765).
Banks u. Mackenzie: Lancet 1929 I, 381—384 (s. M. m. W. 1929, S. 1612).
Baudisch: Ther. Ber. 1929, S. 388.
Bauer u. Minkiewitsch: D. m. W. 1930, S. 2123.
Becker: D. m. W. 1929, S. 55.
Belinfante: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1930, S. 2865. (s. Kgzbl. f. d. ges. inn. Med. 1931, Bd. 59, S. 359).
Berberich u. Jordanoff: D. m. W. 1928, S. 2051.
Böttner: cit. nach Baar, Büff u. Székely, (s. d.).
v. Bormann [1]): D. m. W. 1929, S. 1414.
ders. [2]): Das Scharlachserum, Handb. d. exp. Ther., Serum- u. Chemother., Erg. Bd. 1931, S. 112—134.
Brown: Ref. Ztbl. f. Bakteriol. usw. 1929. Bd. 94, S. 316.
Bürgers: Forsch. u. Fortschr. 1929, S. 139.
Cavengt: Ped. Espan. 1928, Nr. 192. (s. Fortschr. d. Med. 1929, S. 197.)
Chassel: Kl. Wo. 1929, S. 694.
Deak: Med. Pregl. Belgrad 1929, Nr. 12. (s. Ther. Ber. 1930, S. 269).
Dehmon: Mtschr. f. Kinderheilk. 1929, Bd. 38, H. 4/5.
Deicher: Med. Kl. 1928, Beih. 7, S. 157.
Dick u. Dick: cit. nach v. Bormann [2]) (s. d.)
Dochez [1]): cit. nach Friedemann, Kl. Wo. 1929, S. 777.
ders. [2]): cit. nach v. Bormann [2]) (s. d.)
Edelmann: Jb. f. Kinderheilk. 1928, Bd. 122, H. 5/6.
Elkeles: D. m. W. 1929, S. 1183.
Escherich u. Schick: Scharlach (Wien u. Lzg. 1912).
Falkenheim: Fortschr. d. Med. 1928, S. 1161.
Finkelstein: cit. nach Wendt, M. m. W. 1929, S. 82.
Fischer: M. m. W. 1930, S. 1749.
Frank: Dt. Arch. f. Klin. Med. 1928, Bd. 160, S. 159.
Freund: Immunit., Allerg. u. Inf. Krh. 1929/30, H. 4/5, S. 118.
Friedemann [1]): Kl. Wo. 1928, S. 2325.
ders. [2]): Kl. Wo. 1929, S. 777.
ders. [3]): Kl. Wo. 1930, S. 567.

Friedemann u. Deicher [1]): D. m. W. 1928, S. 813 u. S. 863.
dies. [2]): D. m. W. 1929, S. 1496.
dies. [3]): cit. nach Deicher, Med. Kl. 1928, Beih. 7, S. 164.
Friedemann, Schmerel u. Lukas: D. m. W. 1931, S. 745—747.
Gabriel [1]): Jb. f. Kinderheilk. 1929, Bd. 125, S. 1—37.
ders. [2]): Jb. f. Kinderheilk. 1931, Bd. 131, S. 149—197.
Gabriel u. Zischinsky: Jb. f. Kinderheilk. 1930, Bd. 127, S. 253.
Gersbach: Prakt. Auswertg. d. neuen Scharlachforschg. (Volkswohlf. Nr. 4).
Gonzales-Alvarez: Pediatr. espan. 1928 (s. Fortschr. d. Med. 1928, S. 1080).
Gottstein: cit. nach de Rudder (s. d.)
v. Gröer: Kl. Wo. 1929, S. 774.
v. Gröer, Redlich u. Progulski: Z. f. exper. Med. 62, H. 3/4.
Grunke u. Barth: Z. Hyg. 1929, Bd. 110, S. 738—745.
Gurwitz: Med. Kl. 1930, S. 893.
Hartwich: Dt. Arch. f. klin. Med. 163, 129 (1929).
Herholz: Z. f. Kinderheilk. 1931, Bd. 50, S. 680.
Hirszfeld: Wiener med. Wo., Beil.: Seuchenbekämpfung 1929, H. 3 S. 168 u. H. 4, S. 215.
Hoppe u. Thiele: Arch. f. Kinderheilk. 1929, Bd. 88, S. 175—179.
Hünermann: D. m. W. 1929, S. 733.
Jaschia: Pediatra 1930, Jg. 38, H. 1 (s. Fortschr. d. Med. 1930, S. 285).
Joe u. Swyer: Lancet 1929, Nr. 4, S. 177 (s. Fortschr. d. Ther. 1929, S. 500).
Jundell u. Lönberg: Ref. Fortschr. d. Med. 1928, S. 983.
Kissoff u. Fikoff: Bulgarska Klin. 1929, Jg. 2, S. 37 (s. Dermatol. Wo. 1929, Bd. 89, S. 1733.
Kleinschmidt: Med. Kl. 1931, S. 1409.
Knoepfelmacher: Ref. Wiener Klin. Wo. 1930, S. 1363.
Königsberger u. Mussliner: D. m. W. 1928, S. 2096.
Koltypin: Jb. f. Kinderheilk. 1928, Bd. 122, S. 302.
Krahn: Z. Hyg. 1928, Bd. 109, S. 328.
Kraus, R.: Scharlach (Berlin u. Wien 1931)
Lehmann, Walther: Ergebn. d. Hyg., Bakteriol. usw. 1931, Bd. 12, S. 640—718.
Lichtenstein [1]): Finska Läk. sällsk. Hdl. 73, 89—114 (s. Kgzbl. f. inn. Med. 1931, Bd. 62, S. 369.)
ders. [2]): Acta paediatr. 1931, Bd. 10, S. 379—389 (s. Kgzbl. f. inn. Med. 1932, Bd. 64, S. 736).
Löwenstädt: Ref. Kl. Wo. 1930, S. 2123.
Markos: Ref. Kl. Wo. 1930, S. 567.
Marmorek: cit. nach Mommsen (s. d.).
Massini: Schw. med. Wo. 1931, S. 121.
Melikian: Kinderärztl. Praxis 1931, 2, S. 440—445.
Menschikow: Ref. Zbl. f. Bakteriol. usw. 1930, Bd. 98, S. 271
Mersol: Zbl. f. Bakteriol. 1929, Bd. 112, S. 32.
Meyer, Fritz [1]): Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1929, Nr. 10, S. 8.
ders. [2]): Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1929, Nr. 10, S. 19.
Meyer: Selma: s. Schottmüller u. andere (41. Kgr. d. Dt. Ges. f. inn. Med. in Wiesbaden).
Mihaljewic, Noetig u. Schlesinger: Lij. Vjesn. 1928, S. 1045 (s. Fortschr. d. Ther. 1929, S. 263).
Mommsen: Med. Welt 1929, S. 780.
Morawetz: Wiener Klin. Wo., 1928, S. 1563.
Moser: cit. nach Mommsen (s. d.),
Neufeld: Ref. Zbl. f. d. ges. Hyg. 1930, Bd. 21, S. 619.

Nobécourt u. a.: Presse méd. 1928, S. 1201 (s. M. m. W. 1929, S. 91).
Nohl: Prakt. Arzt 1930, S. 75.
Nystén: Finska Läk. sällsk., Hdl. 72, H. 3 (s. Fortschr. d. Med. 1930, S. 541)
Onetto: D. m. W. 1930, S. 1916.
Pfaundler: Ref. Wiener klin. Wo. 1929, S. 1614.
Preisich: Med. Kl. 1929, S. 1324.
Redlich: Seuchenbek. 6, 174—183 (1929).
Reiche: Med. Kl. 1929, S. 1657.
Reiß u. Jungmann: cit. nach J. Zikowsky i. d. v. R. Kraus herausgeg. Monogr. über „Scharlach" (Bln. Wien 1931), S. 230 ff.
Richter u. Sievers: M. m. W. 1931, S. 1295.
Riskin: M. m. W. 1929, S. 1913.
Ritter: Med. Welt 1930, S. 733.
Rolleston [1]): Brit. m. J. 1928 (s. Dermatol. Wo. 1929, Bd. 89, S. 1322).
ders. [2]): Praetit. 125, 236—243 (1929), (s. Zbl. f. d. ges. Hyg. 1930, Bd. 23, S. 307).
de Rudder: Immunit., Allergie u. Inf. Krh. 1930, Bd. II, S. 109.
Schapiro: Klin. Med. russ., 9. Jg., 6. Heft 22 (97) (s. Fortschr. d. Med. 1929, S. 675).
Scholz: Ref. Med. Kl. 1929, S. 1596.
Schottmüller [1]): M. m. W. 1929, S. 615 u. S. 670.
ders. [2]): Mschr. f. Kinderheilk., Bd. 44, S. 294.
Schottmüller u. a.: Ref. v. 41. Kgr. d. Dt. Ges. f. inn. Med. im Zbl. f. inn. Med. 1929, Nr. 18, S. 434.
Schütz: Med. Welt 1929, S. 2.
Schubert: Klin. Med. russ., 9. Jg. 6, H. 22 (97) (s. Fortschr. d. Med. 1929, S. 675).
Schultz, Werner: M. m. W. 1931, S. 1084.
Sdrawosmyslow: Wratsch. Djelo, 12. Jg. Nr. 8 (s. Fortschr. d. Med. 1930, S. 530).
Sekeles: Ther. d. Gegenw. 72, 305—307 (1931).
Seligmann: cit. nach Elkeles (s. d.)
Sherwood: cit. nach Lehmann, Erg. d. Hyg., Bakt. usw. Bd. 12 (1931) S. 656.
Söderström: Duodecim. (Helsingfors) 46, 852 (1930) (s. Kgzbl. f. inn. Med. 1931, Bd. 59, S. 616).
Stoltenberg: M. m. W. 1929, S. 360.
v. Szontagh: [1]) Mschr. f. Kinderheilk. 40, H. 6.
ders.: [2]) Ueber Disposition (Berlin 1918).
Taneff: Med. Welt 1929, S. 816.
Todorovitsch: Srpski Archiv 1928, 30, H. 4 (s. Zbl. f. Bakteriol. usw. 1929, Bd. 95, S. 221).
Toomey: J. Am. m. Ass., 1928, Bd. 91, S. 1599 (s. Dermatol. Wo. 1929, Bd. 89, S. 1323.
Toomey u. Dolch: Am. J. Child. Dis. 1928, Bd. 36, S. 1173 (s. M. m. W. 1929, S. 1065).
Toyoda, Moriwaki u. a.: Brit. J. Childr. Dis. 27, 181 (1930) (s. Kgzbl. f. d. inn. Med. Bd. 59, S. 271).
Wadsworth: Am. J. Publ. Health. 1929, 1287 (s. Zbl. f. Bakteriol. usw. 1929, Bd. 98, S. 262).
Wadsworth u. a: Am. J. Hyg. 1929, 9, 371—388 (s. Zbl. f. Bakteriol. usw. 1929, Bd. 95, S. 218).
Weisbecker: cit. nach J. Zikowsky in d. v. R. Kraus herausgegebenen Monogr. über „Scharlach" (Bln., Wien 1931), S. 230.
Welford: Amer. J. Dis. Childr. 1929, Bd. 37, S. 553 (s. Fortschr. d. Ther. 1929, S. 431).
Wendt: Ref. M. m. W. 1929, S. 82.

Wolff: Ther. Ber. 1929, 1, S. 31.
Wolff-Eisner: Ztschr. f. Kinderheilk. 1929, Bd. 48, S. 344.
Woods: J. of Hyg. 28. 147 (1928) (s. Zbl. f. Bakteriol. usw. 1929, Bd. 94, S. 306).
Wylie: J. of Hyg. 30, 331 (1930) (s. Kgr. Zbl. f. inn. Med. Bd. 59, S. 820).
Zischinsky [1]: Jb. f. Kinderheilk. 127, 337 (1930).
ders. [2]: Jb. f. Kinderheilk. 127, 370 (1930).
Zlatogorow: Ref. M. m. W. 1930, S. 1816.
Zoeller: cit. nach Lehmann, Erg. d. Hyg., Bakteriol. usw. Bd. 12 (1931). S. 656.
Zölsch: cit. nach Ref. v. 41. Kgr. d. Dt. Ges. f. inn. Med. (s. Schottmüller u. a.).

Lebenslauf.

Ich, Werner Hoffmann, bin am 21. Februar 1903 zu Königsberg i. Pr. als Sohn des Strafanstaltsoberinspektors Julius Hoffmann und seiner Ehefrau Emmy, geb. Kowalewski, geboren. Nach zweijähriger Vorschulzeit besuchte ich das humanistische Gymnasium zu Allenstein (Ostpr.) und bestand im März 1921 die Reifeprüfung. Ich war danach 6 Jahre im Bankfach tätig und studierte während dieser Zeit 3 Semester Wirtschaftswissenschaften an der Universität Königsberg und an der Technischen Hochschule München Danach wechselte ich meinen Beruf und ließ mich im S. S. 1927 an der Universität Berlin als Student der Medizin immatrikulieren. Ich bestand dort nach 5 semestrigem Studium im Juli 1929 die ärztliche Vorprüfung und nach weiteren 6 Semestern am 17. Januar 1933 das Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant arbeitete ich dann an den Krankenhäusern Allenstein, Rastenburg und an der Heilstätte Müllrose, wo ich z. Zt. noch tätig bin.